



**PREDLOG ZA OBRAVNAVO
BOLNIKA Z ASTMO NA PRIMARNI
IN SPECIALISTIČNI PULMOLOŠKI
RAVNI V SLOVENIJI**



Združenje pnevmologov Slovenije
Slovenian Respiratory Society

SYMBICORT®

OLAJŠEVALEC PO POTREBI OB
VZDRŽEVANEM ZDRAVLJENJU

SPREMINJA ŽIVLJENJA¹

SYMBICORT® ZDAJ OLAJŠEVALEC PRVE IZBIRE

za bolnike z zmerno do težko astmo, izkorišča njihovo naravno vedenje, da lajšajo olajšanje, in tako zmanjša število poslabšanj.²

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Symbicort Turbuhaler 80 µg/4, 5 µg na odmerek, prašek za inhaliranje / Symbicort Turbuhaler 160 µg/4, 5 µg na odmerek, prašek za inhaliranje / Symbicort Turbuhaler 320 µg/9 µg na odmerek, prašek za inhaliranje

SESTAVA: Vsak inhalator Symbicort Turbuhaler 80 µg/4, 5 µg na odmerek vsebuje 120 odmerkov, pri čemer vsak odmerki vsebuje (tisti, ki pride iz ustnika) vsebuje učinkovini budesonid (80 µg na vdih) in formoterolij fumarat dihidrat (4, 5 µg na vdih). Vsak inhalator Symbicort Turbuhaler 160 µg/4, 5 µg na odmerek vsebuje 120 odmerkov, pri čemer vsak odmerki vsebuje učinkovini budesonid (160 µg na vdih) in formoterolij fumarat dihidrat (4, 5 µg na vdih). Vsak inhalator Symbicort Turbuhaler 320 µg/9 µg na odmerek vsebuje 60 odmerkov, pri čemer vsak odmerki vsebuje učinkovini budesonid (320 µg na vdih) in formoterolij fumarat dihidrat (9 µg na vdih). **INDIKACIJE:** ASTMA: Zdravilo Symbicort Turbuhaler je indicirano za redno zdravljenje astme, kadar je primerna uporaba kombinacije (vdihane kortikosteroida in dolgodelujočega agonista adrenergičnih receptorjev β). Zdravilo Symbicort Turbuhaler 80 µg/4, 5 µg je indicirano pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih 6 let ali več. Zdravilo Symbicort Turbuhaler 160 µg/4, 5 µg in Symbicort Turbuhaler 320 µg/9 µg sta indicirani pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let in starejših. Opomba: Zdravilo Symbicort Turbuhaler 80 µg/4, 5 µg je primerno za bolnike hudo astmo. **KOPB:** Zdravilo Symbicort Turbuhaler 80 µg/4, 5 µg in Symbicort Turbuhaler 320 µg/9 µg sta indicirani pri odraslih, starih 18 let ali več, za simptomatsko zdravljenje bolnikov s KOPB s forsinranin ekspiracijskim volumnom v 1 sekundi (FEV1) < 70 % predvidene normalne [post-bronhodilatatorne] in anamnezo poslabšanj kljub rednemu bronhodilatatornemu zdravljenju. **ODMERJANJE:** Bolnika je treba opozoriti, da mora natančno prebrati navodila za uporabo.

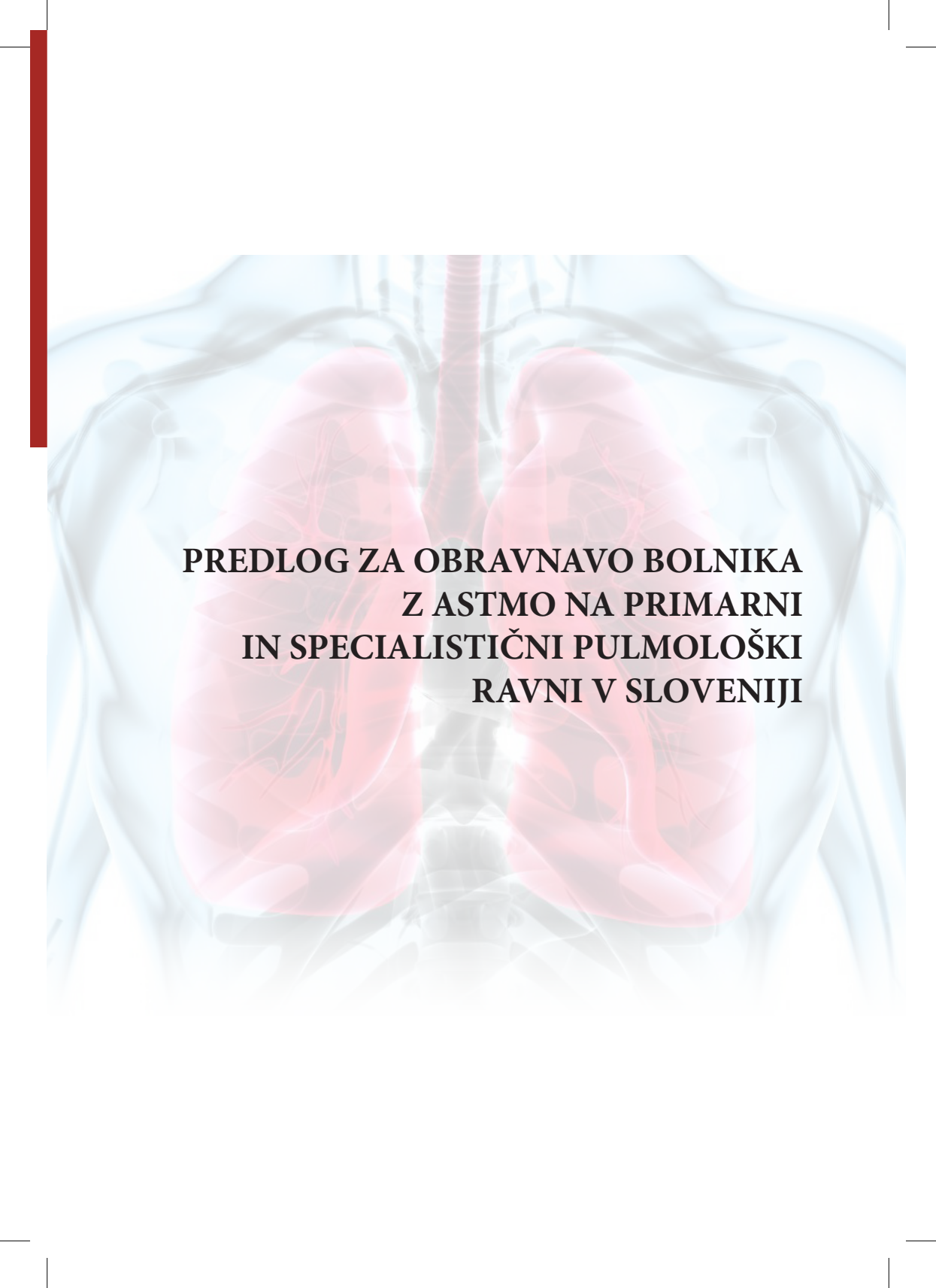
ASTMA: Zdravilo Symbicort Turbuhaler ni namenjeno za začetno zdravljenje astme. Odmerek je treba titrirati o najmanjšega odmerka, ki še učinkovito nadzoruje simptome bolezni. Če najmanjši priporočeni odmerek dolgoročno obvladuje simptome, lahko naslednji korak obsega poskus zdravljenja z IKG samim. Z zdravljenjem Symbicort Turbuhaler sta možna dva načina zdravljenja astme: **A. Vzdrževalno zdravljenje z zdravilom Symbicort Turbuhaler:** Bolnik za redno vzdrževalno zdravljenje uporablja zdravilo Symbicort Turbuhaler, kot olajševalec pa ločeno uporablja hitrodelojujoči bronhodilatator. Bolnikom je treba naročiti, naj imajo vedno na voljo ločen hitrodelojujoči bronhodilatator za rešilno uporabo. **Priporočeni odmerki:** **Odrasli (star 18 let ali več):** Symbicort Turbuhaler 80 µg/4, 5 µg in Symbicort Turbuhaler 160 µg/4, 5 µg 1-2 vdih dvakrat na dan, nekateri bolniki lahko potrebujejo do največ 4 vdih dvakrat na dan. Symbicort Turbuhaler 320 µg/9 µg 1 vdih dvakrat na dan, nekateri bolniki lahko potrebujejo do največ dva vdih dvakrat na dan. **Mladostniki (12 do 17 let):** Symbicort Turbuhaler 80 µg/4, 5 µg in Symbicort Turbuhaler 160 µg/4, 5 µg 1-2 vdih dvakrat na dan. Symbicort Turbuhaler 320 µg/9 µg 1 vdih dvakrat na dan. **Otroci (star 6-12 let):** 2 vdih dvakrat na dan (samo Symbicort Turbuhaler 80 µg/4, 5 µg). Ko je običajni praksi dosežen nadzor zdravljenja s uporabo inhalatorja dvakrat na dan, lahko titracija do najmanjšega učinkovitega odmerka vključuje zdravilo Symbicort Turbuhaler enkrat na dan. **Otroci, mlajši od 6 let:** Ker je na voljo le malo podatkov, zdravilo Symbicort Turbuhaler ni priporočljivo za otroke, mlajše od 6 let. **B. Vzdrževalno in olajševalno zdravljenje z zdravilom Symbicort (samo z zdravilom Symbicort Turbuhaler 80 µg/4, 5 µg in Symbicort Turbuhaler 160 µg/4, 5 µg):** Bolniki uporabljajo dnevni vzdrževalni odmerek zdravila Symbicort, dodatno pa ga uporabljajo po potrebi, če se pojavijo simptomi. Bolnikom je treba naročiti, naj imajo zdravilo Symbicort kot olajševalec vedno pri sebi. Če bolnik uporablja zdravilo Symbicort Turbuhaler kot olajševalec za preprečevanje bronhokonstrikcije, izvane z alergeni ali telesno obremenitvijo, se morata zdravnik in bolnik pogovoriti o takšni uporabi; priporočilo za uporabo mora upoštevati pogostost bolnikove potrebe po zdravljenju. V primeru pogoste potrebe po bronhodilatatorji brez hkratne potrebe po večjem odmerku inhalacijskih kortikosteroidov je treba uporabiti nek drug olajševalec.

Priporočeni odmerki: Odrasli in mladostniki (star 12 let in starejši): Priporočeni vzdrževalni odmerek sta 2 vdih na dan, bodisi kot 1 vdih zjutraj in 1 vdih zvečer bodisi kot 2 vdih zjutraj ali zvečer. Za nekaterje bolnike, ki prejamejo Symbicort Turbuhaler 160 µg/4, 5 µg je lahko primeren vzdrževalni odmerek 2 vdih dvakrat na dan. Če se pojavijo simptomi, mora bolnik narediti še 1 dodaten vdih. Če so simptomi po nekaj minutah še prisotni, mora bolnik 1 dodaten inhalacijo. Nenaekrat ne sme uporabiti več kot 6 inhalacij. Celotni dnevni odmerek večji od 8 vdihov v normalnih okoliščinah ni potreben, a za krajše obdobje se lahko uporabijo celotni dnevni odmerki do 12 vdihov. Bolniki, ki jemljejo več kot 6 vdihov na dan, se morajo vsekakor posvetovati z zdravnikom. Zdravnik mora ponovno oceniti njihovo stanje in pretehtati njihovo vzdrževalno zdravljenje. **Otroci do 12 let:** Vzdrževalno in olajševalno zdravljenje z zdravilom Symbicort Turbuhaler za otroke ni priporočljivo.

KOPB: Priporočeni odmerki za odrasle: Symbicort Turbuhaler 160 µg/4, 5 µg 2 vdih dvakrat na dan in Symbicort Turbuhaler 320 µg/9 µg 1 vdih dvakrat na dan. **KONTRAINDIKACIJE:** Predobutljivost za budesonid, formoterol ali inhalirano lekto. **POSEBNA OPOZORILO IN PREVIDNOSTNI UKREPI:** V primeru prenehanja zdravljenja se uporaba zdravila ne sme prekiniti nenadoma, ampak je treba odmerek zmanjševati postopoma. O popolni opustitvi inhalacijskih kortikosteroidov se ne sme razmišljati, razen če je potrebna začasno za potrditve diagnoze astme. Če bolnik ugotovi, da je zdravljenje neučinkovito ali če preseže največji priporočeni

odmerek zdravila Symbicort Turbuhaler, mora poiskati zdravniško pomoč. Bolnike je treba opozoriti, naj uporabljajo vzdrževalne odmerke zdravila Symbicort Turbuhaler, kot jih je predpisal zdravnik, tudi če nimajo simptomov. Ko so simptomi astme pod nadzorom, pride v poštev postopno zmanjševanje odmerka zdravila Symbicort Turbuhaler. Med zmanjševanjem odmerka je potrebno bolnike redno spremljati. Uporabljati je treba najmanjši učinkoviti odmerek. Bolnikom zdravila Symbicort Turbuhaler ne smejo vsiljivo biti med poslabšanjem astme ali kadar se jim simptomi astme bistveno ali akutno poslabšajo. Če se bolniku pojavi paradoksalni bronhospazem, je treba uporabiti zdravilo Symbicort Turbuhaler takoj prekiniti; bolnika je treba pregledati in uvedti drugo zdravljenje, če je treba. Možne učinke na mineralno gostoto kosti je treba še zlasti upoštevati pri bolnikih, ki dolga obdobja dobivajo velike odmerke in imajo sočasne dejavnike tveganja za osteoporozo. Če obstaja razlog za sum o motenem delovanju nadledvičnih žlez zaradi predhodnega sistemskega zdravljenja s steroidi, pri priprehodu na zdravilo Symbicort Turbuhaler potrebna previdnost. Tudi dolgotrajno zdravljenje z velikimi odmerki IKG, zlasti v odmerkih, večjih od priporočenih, lahko klinično pomembno zavre delovanje nadledvičnih žlez. Zato pride med obdobji stresa, npr. v primeru hudih okužb ali elektivne operacije, v poštev dodatna zaščita s sistemskimi kortikosteroidi. Da bi čim bolj zmanjšali tveganje orofaringealne kandidoze, je treba bolniku naročiti, da si mora po inhaliranju vzdrževalnega odmerka usta sprati z vodo. Če se pojavi orofaringealna kandidoza, si mora bolnik usta sprati tudi po vsaki inhalaciji po potrebi. Zdravilo Symbicort Turbuhaler predpisuje predvino pri bolnikih s tirotskiko, feokromocitomom, sladkorno boleznijo, nezdravljeno hipokalemijo, hipertrofično obstruktivno kardiomiopatijo, idiopatsko subvalvularno aortno stenozo, hudo hipertenzijo, anevrizmo ali drugimi hudimi srčno-žilnimi boleznimi. Previdnost je potrebna pri zdravljenju bolnikov s podaljšanim intervalom QTc. Tudi formoterol sam lahko povzroči podaljšanje intervala QTc. Pri sistemski in topni uporabi kortikosteroidov lahko poročajo o motnjah vida. Pediatrska populacija: priporočljivo je redno spremljanje telesne višine otrok, ki dolgotrajno dobivajo IKG. Za preostala opozorila in previdnostne ukrepe glejte celoten priloženi **INTERAKCIJE:** Z močnimi zaviralci CYP3A4 (ketokonazol, klaritromicin, nefazodon, zaviralci proteaz HIV...) je verjetno izrazito povečanje koncentracije budesonida v plazmi, zato se je sočasni uporabi treba izogibati. Zdravilo Symbicort Turbuhaler se zato ne sme dajati skupaj z inhibitorji adrenergičnih receptorjev beta (vključno s kapljicami za oko), če za to ne obstajajo veljavni razlogi. Sočasno zdravljenje s kinidinom, dipiridamolom, prokainamidom, fenotiazini, antihistaminiki (terfenadin) in tricikličnimi antidepressivi lahko podaljša interval QTc in poveča tveganje ventrikularnih aritmij. Poleg tega lahko L-dopa, L-tiroksin, oksitocin in alkohol poslabšajo toleranco srca za simpatikomimetike β. Sočasno zdravljenje z zaviralci monoaminooksidaze, vključno z zdravili, ki imajo podobne lastnosti kot furazolidon in prokarbazin, lahko sproži hipertenzivne reakcije. Bolniki, ki sočasno dobijo anestezijo s halogeniranimi ogljikovodikovi, imajo večje tveganje za pojav aritmij. Sočasna uporaba drugih beta-adrenergičnih ali antiholinergičnih zdravil ima lahko aditivne bronhodilatatorne učinke. Pri bolnikih, ki prejamejo glikozide digitalisa, lahko hipokalemija poveča nagnjenost k aritmijam. Hipokalemija je lahko posledica zdravljenja z β₂ agonisti in se lahko okrepi ob sočasnem zdravljenju z derivati ksantina, kortikosteroidi in diuretiki. Mesedobnega delovanja budesonida in formoterola z drugimi zdravili za zdravljenje astme ni opezi. Študije mesedobnega delovanja so izvedli le pri odraslih. **NESESNOST IN DOJENJE:** Med nosečnostjo je treba zdravilo Symbicort Turbuhaler uporabiti le, če koristi odtehtajo morebitna tveganja. Uporabljati je treba najmanjši učinkoviti odmerek budesonida, potreben za vzdrževanje ustreznega obvladavanja astme. Uporaba zdravila Symbicort Turbuhaler pri doječi ženski pride v poštev le, če je pričakovana korist za mater večja od morebitnega tveganja za otroka. **GLAVNI NEŽELJENI UČINKI:** Pogosti: okužbe orofarinksa s kandido, pljučnica (pri bolnikih s KOPB), glavobol, tremor, palpitanje, blago draženje žrela, kašelj, hrupavost. **Občasni:** agresija, psihomotorična hiperaktivnost, anksioznost, motnje spanja, omotica, zamagljen vid, tahikardija, mišični krči, navzea, podplutve. **Redki:** zgodnje in zapoznele preobutljivostne reakcije, npr. eksantem, urtikarija, srbecje, dermatitis, angioedem in anafilaktična reakcija, hipokalemija, bronhospazem, motnje srčnega ritma, npr. atrijska fibrilacija, supraventrikularna tahikardija, ekstrasistole. **REŽIM IZDAJE ZDRAVILA:** Zdravilo se izdaja le na recept. **IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET:** AstraZeneca AB, Kvaternbergsgatan, SE-151 85 Södertälje, Švedska **ZADNJA REVIZIJA BESEDILA:** julij 2019, S1-0721. **RED predpisovanjem, prosimo, preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila.** Dodatne informacije so na voljo pri družbi AstraZeneca UK Limited, Podružnica v Sloveniji, Verovškova 55, Ljubljana.

REFERENCE 1: Povzetek glavnih značilnosti zdravila Symbicort Turbuhaler 160 µg/4, 5 µg na odmerek prašek za inhaliranje, julij 2019. 2. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2020. Dostopno na <http://www.ginasthma.org/>, maj 2020



**PREDLOG ZA OBRAVNAVO BOLNIKA
Z ASTMO NA PRIMARNI
IN SPECIALISTIČNI PULMOLOŠKI
RAVNI V SLOVENIJI**

**PREDLOG ZA OBRAVNAVO BOLNIKA Z ASTMO NA PRIMARNI
IN SPECIALISTIČNI PULMOLOŠKI RAVNI V SLOVENIJI**

Izdajatelj:

Združenje pnevmologov Slovenije

Uredniki:

Mitja Košnik, Sabina Škrbat, Robert Marčun

Lektoriranje:

Tea Kačar

Oblikovanje:

Zdravko Topolnjak

Tisk:

Partner graf

Naklada:

300 izvodov

Golnik, 2020

CIP - Kataložni zapis o publikaciji

Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

616.248(082)

PREDLOG za obravnavo bolnika z astmo na primarni in specialistični pulmo-
loški ravni v Sloveniji / [uredniki Mitja Košnik, Sabina Škrbat, Robert Marčun].
- Golnik : Združenje pnevmologov Slovenije, 2020

ISBN 978-961-95041-0-9

l. Košnik, Mitja

COBISS.SI-ID 19498499

Pripravo dokumenta so podprli

AstraZeneca
Berlin Chemie Aristovnik
Boehringer Ingelheim
Carso
Chiesi
Glaxo SmithKline
IRIS
Mediatly
Medis
Novartis
Pliva Teva
Roche
Swixx Biopharma, ALK
Sanofi Aventis



SANOFI GENZYME 

Swixx  **BioPharma**  **ALK**
Modern Medicines for All ALLERGY UNLOCKED

Avtorji

Sabina Škr gat 1,2, Davorina Petek 3, Mitja Košnik 1,2, Irena Hudoklin 4, Mihaela Zidarn 1,2, Nadja Triller 5, Peter Kopač 1, Tonka Poplas Susič 6,3, Saša Letonja 7, Stanislav Kajba 8, Ana Ogrič Lapajne 9, Igor Koren 10, Ana Novakovič 10, Irma Rozman 11, Jure Šorli 12, Jasmina Gabrijelčič 13, Natalija Edelbaher 14, Tjaša Šubic 15, Nikša Šegota 16, Mateja Marc Malovrh 1,2, Irena Šarc 1, Nissera Bajrovič 1, Katarina Osolnik 1, Andrej Pangerc 17, Matjaž Fležar 1,2.

1. Klinika za pljučne bolezni in alergijo Golnik, Golnik 36, 4204 Golnik
2. Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani
3. Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Katedra za družinsko medicino, Poljanski nasip 58, 1000 Ljubljana
4. Ambulanta za pljučne bolezni in alergije, Goliev trg 3, Trebnje
5. Dispanzer za pljučne bolezni in tuberkulozo, Zdravstveni dom Murska Sobota, Grajska ulica 24
6. Zdravstveni dom Ljubljana, Metelkova 9, 1000 Ljubljana in Medicinska fakulteta Univerze v Ljubljani, Katedra za družinsko medicino, Poljanski nasip 58, 1000 Ljubljana
7. Pnevmoška in alergološka ambulanta, Zdravstveni dom Jesenice, Cesta M. Tita 78, Jesenice
8. Specialistična pnevmološka in alergološka ambulanta, Zdravstveni dom Celje, Gregorčičeva ulica 5, Celje
9. Internistična ambulanta, Zdravstveni dom Idrija, Ulica Otona Župančiča 3, Idrija
10. Zavod Pulmoradix, Cesta I/23, Velenje
11. Pljučni oddelek, Splošna bolnišnica Novo mesto, Šmihelska cesta 1, Novo mesto
12. Bolnišnica Topolšica, Topolšica 64, Topolšica
13. Klinični oddelek za pljučne bolezni in alergijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, Ljubljana
14. Univerzitetni Klinični center Maribor, Ljubljanska cesta 5, Maribor
15. Zdravstvene storitve in svetovanje, Britof 466, Kranj
16. Pljučna ambulanta Dr. Šegota, Opekarniška 15b, Celje
17. Zdravstveni dom Bled. Mladinska cesta 1, 4260 Bled

Uvodna beseda in namen dokumenta

Astma je pogosta bolezen, s katero se zdravniki srečujejo na vseh ravneh zdravstva. Toda velikokrat se pojavlja problem diferencialne diagnoze ali natančnosti diagnoze znotraj skupine obstruktivnih boleznih pljuč. Z dokumentom želimo smernice, ki jih predlaga Globalna iniciativa za astmo (Gina), postaviti v slovenski prostor in opisati temelje obravnave te bolezni. Služil naj bi čim bolj enotnemu oz. dogovorjenemu pristopu k obravnavi bolnikov. Izpostavljam izvedljiv način sodelovanja med ravnmi obravnave, s katerim lahko smiselno umestimo nacionalna priporočila v slovenski prostor. Ključni povod za osvežitev slovenskih priporočil je umik predhodnega priporočila za predpis kratkodelujočih beta-agonistov (olajševalcev) v monoterapiji pri blagi astmi. Odrasli in adolescenti naj imajo v naboru *inhalacijskih zdravil* vedno predpisan inhalacijski glukokortikoid (IGK) oziroma preprečevalec. *Olajševalcev po potrebi brez IGK oziroma preprečevalcev ni dovoljeno predpisati*. Ob opustitvi preprečevalca so možna poslabšanja, zaradi katerih bolniki potrebujejo bolnišnično obravnavo ali celo umrejo. (1–4) To velja tudi za bolnike z blago astmo.

Zdravljenje astme naj bo prilagojeno posamezniku. Ob postavitvi diagnoze ni možno predvideti, koliko vzdrževalnega zdravljenja bo bolnik potreboval. Ocena stopnje astme se tako dejansko postavi za nazaj oziroma retrogradno po nekaj mesecih zdravljenja. (5, 6) Bolnika uvrstimo v ustrezno skupino glede na režim zdravljenja, ki ga potrebuje za vzdrževanje urejenosti bolezni. Spremljamo ga, zberemo podatke o dejavnih tveganja za hujši potek astme in preverjamo njeno urejenost, saj je stopnja te bolezni dinamičen pojem in se s časom in zdravljenjem spreminja.

Zdravstveni delavec (zdravnik, DMS ...) si mora prizadevati za partnerski odnos z bolnikom z astmo. Najbolj optimalno je, če zadnji razume svojo bolezen tako dobro, da obvlada prilagajanje odmerkov zdravil poteku. Pri tem zelo pomaga individualni načrt zdravljenja. Upoštevamo bolnikove želje in znanje o režimu prejemanja zdravil, tipu vdihovalnika ter tudi zadovoljivo preprečevanje in zdravljenje poslabšanj in simptomov. (7)

Bolnik z astmo lahko s pravilnim zdravljenjem:

- prepreči simptome,
- potrebuje zelo malo zdravil za reševanje (olajševalcev),
- živi normalno, produktivno in aktivno življenje,
- ima normalno delovanje pljuč,
- nima potreb po urgentnem zdravljenju ali hospitalizacijah.

Epidemiologija, klinična slika in diagnoza astme

Prevalenca astme v Sloveniji pri odraslih osebah v starosti od 18 do 65 let je dokaj velika, saj znaša 16 %. (8)

Diagnoza astme temelji na anamnezi in funkcijskih preiskavah, manj na telesnem pregledu bolnika. (7, 9) Vsak simptom ima določene značilnosti, ki nekoliko povečujejo predtestno verjetnost astme, vendar diagnoze le na podlagi anamneze ne moremo zanesljivo postaviti.

Anamneza variabilnih respiratornih simptomov

Značilni simptomi so piskanje, dispneja, tiščanje v prsnem košu in kašelj, pri čemer:

- imajo bolniki z astmo običajno več kot enega od naštetih,
- so v času variabilni, variabilnost se kaže tudi v njihovi intenzivnosti,
- se pogosteje pojavljajo ali okrepijo ponoči oz. med telesnim naporom ali po njem,
- jih lahko sprožijo telesni napor, smeh, izpostavitve alergenom, dražljivci ali hladen zrak,
- se okrepijo med virusno okužbo,
- se lahko izražajo le sezonsko pri izpostavljenosti sezonskim alergenom. (7)

Telesni pregled je izven poslabšanja boleznih velikokrat normalen, ob poslabšanju pa so pifoni piski v izdihu najpogostejši znak. Ob hujši obstrukciji se pojavijo tudi med vdihom. Stopnja obstrukcije, izmerjene s spirometrijo, ni v korelaciji s stopnjo piskanja pri pregledu. To še posebej velja za huda poslabšanja astme, pri katerih so pretoki zraka premajhni, da bi lahko izzvali piskanje, in pri otrocih. Pri hudi obstrukciji so piski tihi ali celo izginejo, prsni koš pa je hiperinfliran.

Vsak bolnik, pri katerem sumimo na astmo, potrebuje spirometrijo, ki mora biti opravljena kakovostno, sicer izvida ne upoštevamo. (10, 11) Obstrukcija se pri astmi pojavlja občasno, zato se pogosto zgodi, da je med pregledom ne izmerimo, kar pa še ne pomeni, da bolnik nima astme. V tem primeru je treba narediti metaholinski test, vendar v stabilni (asimptomatski ali malo simptomatski) fazi bolezni. Alternativa je, da si bolnik doma meri največji pretok zraka med izdihom (PEF) – merilnik dobi v lekarni. Meriti mora najmanj 2 tedna, vsaj zjutraj in zvečer, optimalno pa 3-krat na dan, nato izračunamo variabilnost PEF.

Priporočilo 1 (A)

Za postavitev diagnoze nista dovolj anamneza in telesni pregled. Vsak bolnik, pri katerem sumimo na astmo, v začetni potrebuje obravnavi spirometrijo.

Obstrukcija

Obstrukcija je definirana kot zmanjšanje Tiffeneaujevega indeksa (FEV1/FVC) za več kot 12 % pod referenčno vrednost za bolnikovo starost in spol. Ob tem je velikokrat prisotno tudi absolutno zmanjšanje forsiranega ekspiracijskega volumna v prvi sekundi (FEV1) (pod 80 % referenčne vrednosti za bolnikovo starost in spol). Absolutno zmanjšanje FEV1 ni nujni pogoj za diagnozo obstrukcije. Posebej pri bolnikih z velikim prsnim košem in športnikih je lahko forsirana vitalna kapaciteta (FVC) povečana (tudi več kot 120 % referenčne vrednosti); če je ob tem FEV1 100 %, nam bo šele zmanjšano razmerje med obema (FEV1/FVC) razkrilo obstrukcijo. (10, 11) Normalno razmerje FEV1/FVC je pri otrocih nad 0,85, pri zdravih odraslih pa med 0,75 in 0,80.

Priporočilo 2 (D)

Spirometrija mora biti opravljena kakovostno, sicer izvida ne upoštevamo. Bronhodilatacijski test je čvrst dokaz astme le v primeru, ko po dodajanju bronhodilatatorja popolnoma odpravimo obstrukcijo in normaliziramo FEV1.

Bronhodilatacijski test (BD-test)

Test uporabljamo za dokaz reverzibilnosti obstrukcije v dihalih. Poveden za dokaz astme (in izključitev KOPB ter drugih obstruktivnih boleznih pljuč) je le, kadar po aplikaciji bronhodilatatorja popolnoma odpravimo obstrukcijo in normaliziramo FEV1.

Za bronhodilatacijski test pri odraslem uporabimo 4 vdihne (0,4 mg) salbutamola, po možnosti prek dolgega podaljška. Spirometrijo ponovimo 15 minut po aplikaciji zdravila.

Test je pozitiven, če se FEV1 poveča za najmanj 12 % izhodne vrednosti, ki smo jo izmerili pred vdihavanjem bronhodilatatorja, in hkrati za vsaj 200 ml. Pozitiven bronhodilatacijski test je tipičen za astmo le ob močnejših porastih FEV1 (npr. več kot 400 ml) in diagnostičen za astmo ob normalizaciji FEV1 po bronhodilatatorju in odpravi obstrukcije (Tiffeneaujev indeks je od 0 do 11 % pod referenčno vrednostjo). Mejno ali blago pozitiven bronhodilatacijski test je možen pri astmi in kronični obstruktivni pljučni bolezni ter drugih obstruktivnih boleznih pljuč. Pri FEV1 nad 80 % referenčne vrednosti se večkrat zgodi, da je bronhodilatacijski test negativen. V tem primeru se odločamo za bronhialni provokacijski test z metaholinom.

BD-test je lahko negativen med poslabšanji astme ali pri nezdravljeni neurejeni astmi; smiselno ga je ponoviti po nekaj tednih protivnetne terapije, če je obstrukcija še prisotna. Dan pred testom bolnik ne sme vzeti zdravila, ki vsebuje bronhodilatator.

Provokacijski testi

Bronhialni provokacijski test z **metaholinom (metaholinski test)** je direkten provokacijski test.

Za metaholinski test uporabimo nebulizacijsko ali dozimetrično metodo. Zadnja je natančnejša, saj z le nekaj vdihni bolnik prejme točno določen odmerek metaholina. Odmerke podvajamo do skupnega (kumulativnega) odmerka 2 mg. Pri večjih odmerkih se namreč delež lažno pozitivnih testov značilno poveča. Rezultat izrazimo s PD20 – provokacijski (kumulativni) odmerek metaholina, ki je povzročil 20 % zmanjšanje FEV1 glede na FEV1, izmerjen po aplikaciji (vdihavanju) fiziološke raztopine.

Pozitiven metaholinski test ni diagnostičen za astmo. Verjetnost bolezni se veča z zmanjševanjem PD20. Diagnoza je močno odvisna tudi od predtestne verjetnosti astme, ki mora biti med 30 in 70 %. Največjo vrednost ima metaholinski test pri izključevanju astme: če je negativen, jo z zelo veliko verjetnostjo izključi. (12, 13)

Pri iskanju z naporom sprožene bronhokonstrikcije imajo svoje mesto indirektni provokacijski testi, kot sta test s hipertonično raztopino NaCl in test evkapnične hiperventilacije, ter testi z obremenitvijo.

Provokacijski testi se ne izvajajo na primarni ravni zdravstva.

Priporočilo 3 ©

Bronhialni provokacijski testi naj se opravljajo le pri izvajalcih na sekundarni oz. terciarni ravni, ki izvedejo dovolj veliko število teh preiskav. Pozitiven metaholinski test (PD20 manjši kot 2 mg) je značilen, ni pa diagnostičen za astmo; negativen test (PD20 ni bil dosežen) z veliko verjetnostjo (ne pa vedno) izključuje diagnozo astme.

Meritve PEF (*angl. peak expiratory flow*)

Pri astmi je povečana dnevna variabilnost zapore bronhijev. Dnevno (cirkadiano) variabilnost običajno razkrijemo z meritvijo maksimalnega pretoka zraka v izdihu (PEF). Z majhnim PEF-merilnikom enostavno spremljamo časovni potek obstrukcije. Za astmo je značilna povprečna variabilnost PEF, ki je večja od 10 %. Odstotke variabilnosti izračunamo za vsak dan posebej in povprečje variabilnosti za 7 do 14 dni. Variabilnost, ki presega 30 %, je ob verodostojno opravljenih meritvah PEF diagnostična za astmo. (10)

Meritve naj se ponavljajo vsaj 2-krat dnevno 1–2 tedna zapored. Vsakič naj se izvedejo 3 meritve in zapiše najboljša.

Variabilnost (%) = $100 \times (\text{maksimalni PEF} - \text{minimalni PEF}) / 0,5 \times (\text{maksimalni PEF} + \text{minimalni PEF})$.

Meritve naj se za iskanje variabilnosti obstrukcije izvajajo v času simptomov in ob spremembi terapije. Meritev PEF je pomembna pri iskanju poklicne astme ter pri bolnikih, ki pozno zaznajo obstrukcijo in slabšanje astme ter slabo zaznavajo dispnejo. Bolnik mora vedeti, kolikšen je njegov najboljši PEF. Poleg odstotka variabilnosti je pomemben tudi časovni vzorec pojavljanja najslabših vrednosti (astma je praviloma najslabša v zgodnjih jutranjih urah; to ni nujno pri osebah z rednim turnusnim nočnim delom in pri z delom povezani astmi).

Merilnik PEF predpišemo tudi pri bolnikih s krhko astmo, astmo v nosečnosti ali tistih, ki slabo zaznajo poslabšanje bolezni.

Meritve dušikovega oksida (NO) v izdihanem zraku

Dušikov oksid je endogeno nastali mediator, ki se bolj sprošča ob prisotnosti eozinofilnega vnetja v dihalih. Povečane vrednosti zato pričakujemo ob astmatskem vnetju, eozinofilnem bronhitisu, poslabšanih KOPB in podobno. NO hitro reagira s kisikom v NO₂ in zato za prepoznavo potrebujemo ultra hitre analizatorje izdihanega zraka. Vrednosti nad 35 ppb govorijo o aktivnem eozinofilnem vnetju, je pa ta meja za različne aparate različna. Meritev je v nekaterih primerih lahko v pomoč, predvsem pri spremljanju zdravljenja bolezni. (14, 15) Velikokrat pa so meritve povečane tudi ob alergijskem vnetju v zgornjih dihalih (alergijski rinitis, faringitis in podobno).

Induciran izkašljaj

Za pridobivanje inducirane izkašljaja bolnik vdihava naraščajoče količine hipertonične raztopine NaCl. Pridobljeni vzorec mora biti obdelan v 20 minutah po indukciji, pregledati pa ga morajo v uveljavljenem citološkem laboratoriju, ki vzpostavi tudi svoje reference normalnih vrednosti in standarde kakovosti. Zato je preiskava vezana na centre, ki imajo to možnost in izkušnje. Vrednost eozinofilcev v induciranjem izkašljaju spodnjih dihal, ki presega 3 % vseh celic, kaže na eozinofilno vnetje v dihalih. (16)

Astma v povezavi z delovnim mestom

Vsakega bolnika z astmo v delovni dobi vprašamo, ali delovno mesto vpliva na njegovo bolezen. Ločimo z delovnim mestom poslabšano astmo (pogosto zaradi sprožilcev na delovnem mestu, kot so prah, plini in podobno) in pravo poklicno astmo (ki nastane zaradi senzibilizacije s poklicnim alergenom). Za dokaz te vrste astme bolnika pošljemo na terciarno raven in vključimo pooblaščenega zdravnika medicine dela.

Zdravljenje astme

Priporočilo 4

Cilja zdravljenja astme sta ureditev simptomov bolezní in zmanjšanje tveganja za poslabšanje bolezní, trajno okvaro dihalne poti in smrt zaradi astme. Tudi blage oblike z občasnimi simptomi imajo lahko epizode hudih, tudi življenje ogrožajočih poslabšanj, ki nastanejo zaradi opustitve preprečevalcev. Nova priporočila zato odsvetujejo predpis in jemanje monoterapije s kratkodelujočimi betaagonisti. Nabor predpisanih zdravil naj vselej vsebuje preprečevalno zdravilo, najbolje inhalacijski glukokortikoid.

Cilja zdravljenja astme

Cilja zdravljenja astme sta ureditev simptomov bolezní in zmanjšanje tveganja za poslabšanje bolezní, trajne spremembe dihal in smrti zaradi astme. Poznamo štiri stopnje urejenosti bolezní: dobro urejena, delno urejena, neurejena in poslabšanje. Kriteriji so prikazani v tabeli 1 in so strogi: astma je urejena, če bolnik nima nobenega pozitivnega odgovora. Bolezen pri večini bolnikov ne sme vplivati na način življenja in povzročati simptomov.

Za doseganje teh ciljev veljajo naslednja priporočila:

- farmakološko zdravljenje,
- nefarmakološko zdravljenje,
- pouk bolnika z astmo; temeljno znanje o bolezní in poznavanje vdihovalnikov ter inhalacijske tehnike, preverjanje adherence in samonadzora,
- zdravljenje/odpravljanje pridruženih bolezní in stanj,
- načrt samozdravljenja. (7)

Tabela 1. Urejenost astme (7)

1. Ocena simptomov astme*			
Ste v zadnjih 4 tednih:	Dobro urejena astma	Delno urejena astma	Neurejena astma
imeli težave z astmo čez dan več kot 2 krat v enem tednu?	Ne	1 do 2 pozitivna odgovora	3 ali 4 pozitivni odgovori
se kadarkoli ponoči zbudili zaradi astme?	Ne		
potrebovali olajševalni vdihovalnik več kot 2-krat v enem tednu?	Ne		
morali kadarkoli omejevati telesne aktivnosti zaradi astme?	Ne		

Dejavniki tveganja za slab izid obravnave astme

Ocenimo jih ob postavitvi diagnoze in periodično na leto ali dve ter ob vsakem obisku pri bolnikih s poslabšanji astme. Tudi če ima bolnik sicer pičle simptome, pomeni prisotnost katerega koli od v nadaljevanju navedenih dejavnikov povečano verjetnost za slab potek bolezní. Bolniki, ki imajo večje tveganje (tabela 2), potrebujejo pogostejše kontrole pri pulmologu (npr. na 6 mesecev).

Tabela 2. Dejavniki tveganja za neugoden potek astme

1. Neurejena astma in objektivni dejavniki
Bolnik z veliko simptomi, neurejena astma
Bolniki, ki nimajo ali ne jemljejo preprečevalnega zdravila (zdravilo, ki vsebuje inhalacijski glukokortikosteroid (IGK) ali antilevkotrien v tableti), ga jemljejo napačno ali porabijo več kot 1 inhalator bronhodilatatorja mesečno (npr. Ventolin)
Bolniki s pridruženimi boleznimi
Nosečnice z astmo
Kajenje, onesnaženo delovno mesto, izpostavitve alergenom, umazan zrak
Nizek socialnoekonomski status
Močno okrnjena pljučna funkcija (FEV1 pod 60 % norme; velika sprememba FEV1 po bronhodilatatorju)
Izrazita eozinofilija v krvi (več kot 5 % OES) in povišan FeNO kljub zdravljenju z IGK
Anamneza hudega poslabšanja astme z intubacijo
Eno ali več hudih poslabšanj astme v zadnjih 12 mesecih
2. Dejavniki tveganja za razvoj fiksne obstrukcije in mejnega FEV1
Prematurnost, prenizka ali prevelika porodna teža, odsotnost IGK v zdravljenju astme, kajenje in izpostavljenost cigaretnemu dimu ter onesnaženem zraku, majhen FEV1 pri 20 letih starosti, kronični bronhitis (hipersekrecija sluzi), eozinofilija
3. Dejavniki tveganja za pojav neželenih učinkov zdravil
Sistemske: pogosto jemanje oralnih GK, veliki odmerki IGK, inhibitorji P450
Lokalni: veliki odmerki IGK, slaba tehnika vdihavanja zdravil

Tabela 3. Začetno zdravljenje astme glede na stopnjo začetnih težav (7)

Simptomi bolnika	Priporočeno začetno zdravljenje
Vsi bolniki	Predpis SABA v monoterapiji ni dovoljen.
Redki simptomi astme, npr. manj kot 2-krat na mesec.	IGK-formoterol po potrebi v majhnem odmerku (priporočilo B).
Simptomi astme ali potreba po olajševalcu 2-krat na mesec ali več.	Majhen odmerek IGK redno s prepisom SABA po potrebi (priporočilo A). Adherenca! Majhen odmerek IGK-formoterol po potrebi (priporočilo A).
Simptomi večino dni in/ali zbujanje ponoči enkrat na teden ali več.	Majhen odmerek IGK-formoterol kot vzdrževalna in olajševalna terapija (priporočilo A) ali majhen odmerek drugega IGK-LABA redno in SABA po potrebi.
Astma v poslabšanju ali popolnoma neurejena	Sistemske glukokortikoid in hkrati velik odmerek IGK (priporočilo A) ali srednji odmerek IGK-LABA redno (priporočilo D).

Farmakološko zdravljenje

Zdravila za zdravljenje astme delimo na:

- **Preprečevalce**, ki imajo protivnetni učinek in so zato temeljno zdravljenje. Pri odraslih bolnikih spodbujamo uporabo inhalacijskih glukokortikoidov (IGK). Ob vdihu IGK bolnik ne čuti olajšanja, zato obstaja nevarnost, da zdravila opusti. Priporočljivo je preverjanje rednosti jemanja ob vsakem obisku pri zdravniku. Antagonisti levkotrienskih receptorjev so manj učinkoviti od IGK, še posebej pri preprečevanju poslabšanj (priporočilo A). Kot protivnetno zdravilo pri blagi astmi so primerni le za bolnike, ki ne želijo ali ne morejo prejemati IGK, imajo neželene učinke IGK ali imajo pridružen hud alergijski rinitis (priporočilo B).
- **Olajševalce**, ki se uporabljajo po potrebi ob nastopu respiratorne simptomatike in poslabšanju bolezni. Kot olajševalec je poleg kratkodelujočih betaagonistov (SABA) definirano tudi kombinacijsko zdravilo IGK-formoterol, ki ima poleg dolgodelujočega tudi hiter bronhodilatatorni učinek. Telega kot olajševalec ne predpisujemo, ko ima bolnik že predpisan drugi IGK-LABA v fiksni kombinaciji. V tem primeru je olajševalec SABA.
- **Dolgodelujoče bronhodilatatorje** LABA (betaagonisti) in LAMA (antiholinergiki), ki jih bolnik ne sme prejemati v monoterapiji, temveč vedno v kombinaciji z inhalacijskimi glukokortikoidi; LAMA pa samo kot dodatek k predhodno uvedeni terapiji IGK-LABA in ob tem še vedno neurejeni astmi v korakih zdravljenja 4 in 5.

Vedeti moramo, da imajo tudi blage oblike astme z občasnimi simptomi lahko epizode hudih, tudi življenje ogrožajočih poslabšanj, ki nastanejo zaradi opustitve preprečevalcev. To se zgodi pri bolnikih, ki prejemajo le kratkodelujoči betaagonist po potrebi v letnem odmerku 3 vdihovalnikov ali več. Predpis 12 vdihovalnikov na leto pa pomeni povečano tveganje za smrt zaradi astme. *Nova priporočila zato odsvetujejo predpisovanje in jemanje monoterapije s kratkodelujočimi betaagonisti.*

Ob postavitvi diagnoze astma ne moremo predvideti, kakšen bo klinični odgovor na uvedeno zdravljenje. To pomeni, da se bolniki s podobno stopnjo in frekvenco simptomov različno odzovejo na začetno zdravljenje. To vidimo in ocenimo v prvih nekaj mesecih, vendar ne prej kot v 4 tednih po uvedbi zdravljenja.

Pri na novo odkritem astmatiku sta 2 koraka, ki jima sledimo:

1. Uvodno oz. empirično zdravljenje na novo odkrite astme, ki ga uvedemo glede na frekvenco in stopnjo simptomov.
2. Ocena odgovora na uvedeno začetno zdravljenje po več mesecih. Takrat presodimo dejansko stopnjo bolezni glede na odmerjanje zdravil, ki so potrebna, da je urejena (shema 1). Takrat začnemo govoriti o vzdrževalnem zdravljenju.

Začetno oz. empirično zdravljenje novoodkrite astme

Uvedemo ga glede na pogostnost in stopnjo simptomov (tabela 3).

Splošna enostavna načela:

- Nikoli ne predpisujemo samo kratkodelujočih betaagonistov po potrebi. Vselej mora nabor zdravil vsebovati preprečevalec. Priporočamo IGK.
- Pri večini bolnikov z astmo bomo lahko ob postavitvi diagnoze bolezen uredili z majhnim odmerkom protivnetnega zdravila.

- Nabor inhalacijskih zdravil oz. njihove kombinacije naj vsebuje le 1 vdihovalnik z inhalacijskimi glukokortikoidom. IGK predpisujemo v monoterapiji kot samostojen vdihovalnik ali v kombinaciji IGK-LABA na naslednji način:
- a) **Redki simptomi astme, manj kot 2-krat na mesec:** bolnika lahko zdravimo s prejetjem zdravil le ob simptomih (7).
 - IGK-formoterol **po potrebi v majhnem odmerku** (priporočilo B). Tak predpis za več kot polovico zmanjša pojavnost hudih poslabšanj astme v primerjavi s predpisom SABA v monoterapiji po potrebi.
 - b) **Simptomi astme več kot 2-krat na mesec:** bolnik potrebuje redno zdravljenje s preprečevalnim zdravilom.
 - Majhen odmerek IGK (ali antilevketiren) redno in SABA po potrebi (priporočilo A). Tukaj je potrebno dosledno preverjanje prejetja IGK, zahtevamo zelo dobro adherenco bolnika, sicer režima raje ne predpišemo. Obstaja nevarnost, da bo bolnik IGK opustil, ko se bo respiratorna simptomatika uredila.
 - IGK-formoterol po potrebi (1 vdihovalnik kot preprečevalec in olajševalec hkrati/koncept SMART (angl. *single maintenance and reliever therapy*) ali MART (angl. *maintenance and reliever therapy*)). Indikacija velja za formoterol-budezonid in formoterol-beklometazon dipropionat. Formoterol deluje kot LABA in ima hkrati hiter nastop delovanja ter deluje kot olajševalec (priporočilo A).
 - c) **Simptomi astme večino dni v mesecu ali nočna astma 1-krat na mesec ali prisotnost dejavnikov tveganja** (tabela 3).
 - IGK-formoterol kot vzdrževalno in olajševalno zdravljenje po konceptu MART/SMART (priporočilo A).
 - IGK-LABA kot vzdrževalno zdravljenje in SABA po potrebi v drugem vdihovalniku (priporočilo A).
 - Srednji odmerek IGK redno in SABA po potrebi (priporočilo A).
 - d) **Postavitev diagnoze v času poslabšanja bolezni, ki do dogodka ni bila odkrita.** V tem primeru je zdravljenje povsem drugačno.
 - Cilj je ureditev poslabšanja astme po protokolu zdravljenja poslabšanja vključno s sistemskimi glukokortikoidi.
 - Predpis velikega odmerka IGK (priporočilo A), SABA po potrebi.
 - Predpis srednjega odmerka IGK-LABA (priporočilo D).

Primeljivost odmerkov inhalacijskih glukokortikoidov (IGK) je povzeta v tabeli 4.

Tabela 4. Klinična primerljivost odmerkov inhalacijskih glukokortikoidov (IGK)

IGK	Majhen dnevni odmerek	Srednji dnevni odmerek	Velik dnevni odmerek
Beklometazon dipropionat (HFA)	< 200 µg	200–400 µg	> 400 µg
Budezonid (DPI)	< 400 µg	400–800 µg	> 800 µg
Ciklezonid	< 160 µg	160–320 µg	> 320 µg
Flutikazon propionat (DPI in HFA)	< 250 µg	250–500 µg	> 500 µg
Mometazon furoat	< 220 µg	220–440 µg	> 440 µg
Flutikazon furoat (DPI)	100	Ni na voljo	200

Odziv na začetno zdravljenje ocenimo **znotraj 1–3 mesecev**. Odločitev o načrtu zdravljenja bo prilagojena za vsakega bolnika posebej. Izjemno pomembni sta preverjanje adherence z zdravljenjem in inhalacijske tehnike (glej poglavje »vdihovalniki«) ter poznavanje principov samonadzora astme.

Ko je astma urejena vsaj 3 mesece, lahko odmerek zdravil zmanjšamo (angl. *step down*).

Če ni urejena in bolnik po stopnji spada v korake 3, 4 ali 5, naj ključne premike v terapiji opravi pulmolog ali družinski zdravnik do dokončne potrditve pri pulmologu (tiotropij, kombinacija inhalacijski glukokortikoid-dolgodelujoči bronhodilatator, uvedba sistemskega glukokortikoida in vzdrževalno shemo zdravljenja, biološka terapija).

Vzdrževalno zdravljenje astme

Ocena stopnje astme se lahko poda šele po večmesečnem uvodnem zdravljenju:

Blaga astma: astma, ki je urejena v korakih 1 in 2.

Zmerna astma: astma, ki je urejena s korakom 3.

Huda in problematična astma: astma, ki je urejena s korakoma 4 in 5.

Naslednje trditve in shema veljajo za bolnike, pri katerih:

- je diagnoza trdna,
- sta preverjeni inhalacijska tehnika in aderenza,
- so preverjeni možni sprožilci bolezni (alergeni, delovno mesto),
- so spremljajoče bolezni prepoznane in zdravljene.

Korak 1:

- Sem spadajo bolniki, ki imajo simptome manj kot 2-krat na mesec in nimajo dejavnikov tveganja za poslabšanje bolezni (tabela 6).
- Terapija izbora je IGK-formoterol v majhnem odmerku po potrebi v primeru simptomov (priporočilo B), lahko tudi po potrebi pred telesnimi naporji, če ti sprožajo simptome (priporočilo B). Če je bolnik vsak teden večkrat telesno aktiven in vedno vzame vdih IGK-formeterola, priporočamo, da prejema terapijo iz koraka 3. Pomislimo na z naporom sproženo bronhokonstrikcijo, ki dobro odreagira na zdravljenje z antilevkotrienom (ki ga v tem primeru uvedemo kot redno terapijo, kombinacijo IGK-formoterol pa po potrebi). Tako zdravljenje bo zadoščalo pri bolnikih z intermitentnimi simptomi astme. Zanj se lahko odločimo tudi pri blagi astmi, pri kateri bolnik ob kontrolnem pregledu dokumentirano ne uporablja rednega odmerka IGK, temveč le SABA po potrebi. Prejemanje po potrebi pomeni, da zdravila ne potrebuje npr. vsak dan oziroma v kriteriju ocene urejenosti ne presega 2 točk. Če zdravilo uporablja več kot 2-krat tedensko, potrebuje redno vzdrževalno zdravljenje.

Korak 2:

- IGK v majhnem odmerku redno in SABA po potrebi (priporočilo A). Preverjati je treba aderenza.
- Majhen odmerek IGK-formoterol po potrebi, tudi pred predvideno večjo telesno obremenitvijo, če ta sproža simptome. Če je potreba po olajševalcu pred telesno obremenitvijo pogosta – večkrat da kot ne, je primernejše preiti na redno zdravljenje z IGK (korak 3).

- Antilevkotrieni so manj učinkoviti kot IGK, predvsem pri zmanjševanju pogostosti poslabšanj bolezni (priporočilo A). FDA je izdala opozorilo pred predpisovanjem teh zdravil zaradi pomembnih neželenih učinkov.
- Bolniki z izrazito sezonsko astmo zaradi peloda naj začnejo takoj ob začetku cvetenja redno prejemati IGK v majhnem odmerku. Če začnejo terapijo šele ob začetku simptomov, potem je primernejša možnost majhen odmerek IGK-formoterol po potrebi oziroma redno plus po potrebi. Zdravljenje nadaljujejo še 4 tedne po končanem cvetenju (priporočilo D). Ti bolniki so tudi kandidati za zdravljenje s specifično imunoterapijo.

Korak 3:

- Majhen odmerek IGK-LABA redno in SABA po potrebi. Pri bolnikih z neurejeno astmo na IGK v redni terapiji dodatek LABA zmanjša tveganje za poslabšanja (priporočilo A).
- Majhen odmerek IGK-formoterol redno in po potrebi. Pri bolnikih, ki so imeli eno ali več poslabšanj v preteklem letu, je to priporočilo zmanjšalo frekvenco poslabšanj ob primerljivi urejenosti astme, ob tem pa je bil odmerek IGK manjši (priporočilo A).
- Srednji odmerek IGK redno in SABA po potrebi, vendar je to manj učinkovito kot dodatek LABA (priporočilo A).
- Če ima bolnik že predpisan IGK-LABA (brez formoterola), mu kot olajševalec predpišemo SABA.
- Bolniki z neurejeno astmo, ki imajo alergijski rinitis zaradi pršice in FEV1 več kot 70 %, so kandidati za imunoterapijo.

Nefarmakološko zdravljenje astme naj obsega:

- pouk o bolezni, samozdravljenju, uporabi PEF in vdihovalnikov,
- nasvet o cepljenju proti gripi,
- nasvet o prenehanju kajenja, če bolnik kadi.

Kadilski status redno preverjamo in zapišemo pri vseh bolnikih. (17, 18) Kadilcem ponudimo kratek nasvet za opustitev kajenja, ki poteka v 5 korakih (19):

- vprašaj,
- svetuj,
- oceni,
- pomagaj,
- spremljaj.

Ključna je primerna komunikacija z upoštevanjem načel motivacijskega pogovora. (20) Kadilcem, ki so glede na oceno iz kratkega nasveta pripravljeni na opustitev kajenja, ponudimo farmakoterapijo za pomoč pri opustitvi. Še posebej je ta priporočljiva pri kadilcih, ki pokadijo več kot 15 cigaret dnevno, in pri zelo zasvojenih z nikotinom. (21) Spodbudimo jih k vključitvi v individualno ali skupinsko svetovanje v centrih za krepitev zdravja ter k uporabi telefona za pomoč pri opuščanju kajenja. Če se bolnik med obravnavo odloči za poskus opustitve kajenja, skupaj z njim določimo dan opustitve in ga naročimo na kontrolo 2 tedna po tem datumu. Pri kadilcih, ki kajenja ne opustijo, ponovimo kratek nasvet vsaj enkrat letno.

Poznavanje vdihovalnikov ter poznavanje in učenje inhalacijske tehnike

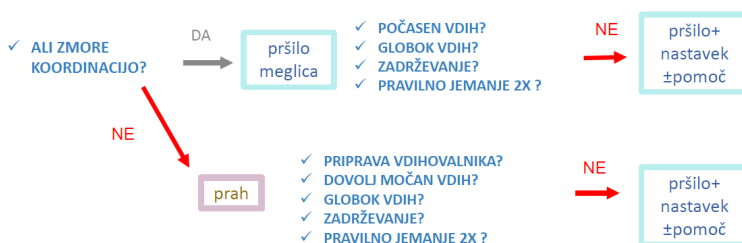
Pravilna tehnika vdihavanja, odprava kritičnih napak pri vdihu iz vdihovalnika, pravilen izbor vdihovalnika in bolnikovo zadovoljstvo zelo vplivajo na uspeh inhalacijskega zdravljenja. Učenje pravilne uporabe vdihovalnika naj bo enovito (to pomeni, da imajo učitelji enako znanje in vsi zdravstveni delavci podajajo čim bolj enotne informacije) in to **ob vsakem stiku bolnika z zdravstvenim delavcem** (tudi v lekarni – farmacevt).

Bolnika ob prvem stiku z vdihovalnikom (prvem predpisu) POUČIMO o njem. Na voljo so pisna gradiva, videoposnetki, nujen je neposreden prikaz z DEMO vdihovalnikom ali bolnikovim vdihovalnikom (npr. da se uči potem, ko dvigne svoje zdravilo v lekarni). Za preverjanje znanja je zelo pomembna metoda angl. TEACH-BACK. To pomeni, da bolniku damo vdihovalnik, da ga uporabi, zdravstveni delavec pa ga pri tem opazuje in popravi tehniko. Dobra praksa je tudi, da zdravnik PRED predpisom zdravila (vdihovalnika) preveri, kateri tip vdihovalnika je bolnik sposoben uporabiti, in potem napiše zdravilo v tem vdihovalniku.

Razlikujemo 3 glavne »tipe« vdihovalnikov: pršilo, meglica (respimat) in prah. (22) Za prva 2 je potreben nežen, počasen in globok vdih, za vdihovalnik s prahom pa močan in globok vdih. Najtežje je izvesti pravilen vdih iz pršilnika; zahtevna je tudi koordinacija začetka vdihavanja in proženja pršilnika. Če se to zgodi, lahko uporabimo podaljšek (bučo, Spacer – volumatic ali Aerochamber (za bolnike s protezami in parezami obraznega živca)). Za vdihovalnike s prahom je 40 l/min. približna vrednost najmanjšega pretoka zraka pri vdihu, ki ga mora bolnik ustvariti s svojimi dihalnimi mišicami. Če sumimo, da tega pretoka ne zmore (kar lahko tudi pomerimo), se raje odločamo za pršilnik ali meglico. Ključne poudarke povzemata slika 1 in tabela 5.

Slika 1. Algoritem preverjanja in izbire vdihovalnika

Algoritem preverjanja/izbire vdihovalnika



Če ne zmore koordinacije:

Vadi posebej vdih, večkrat ponovi

Nato dodaj sprožitev tik po vdihu, zvadi večkrat

Triki:

Meglica okrog ust/iz nosu/iz naprave pri uporabi pršila

Poglej kapsulo pri praških v enodmernih kapsulah

Tabela 5. Najpogostejše napake pri uporabi vdihovalnikov (23)

Pršalniki in meglica:	Prah:
<ul style="list-style-type: none">• Slaba koordinacija sprožitve in vdiha.• Ne izdihnejo pred vdihom.• Sprožijo pozno med vdihom.• Sprožijo 2-krat.• Dihajo prehitro.	<ul style="list-style-type: none">• Vdih zdravila je prepozen oz. se izvede prepozno v fazi vdiha.• Izdihujejo v napravo.• Prašek stresejo iz naprave.• Med vdihom zdravila želijo prožiti vdihovalnik na prah (po analogiji pMDI).

Diagnostični postopek in obravnava v ambulanti družinske medicine

V ambulantah družinske medicine vodi bolnike s kronično boleznijo tim, ki ga sestavljata zdravnik in diplomirana medicinska sestra ob pomoči srednje medicinske sestre oziroma tehnika.

Na astmo posumimo ob anamnezi variabilnih respiratornih simptomov, ki se lahko pojavijo ali poslabšajo ob prisotnosti sprožilcev astme. V diagnostiki obstrukcije bolnik pri osebni zdravniku opravi spirometrijo, bronhodilatacijski test, uporabno je tudi serijsko merjenje PEF. Ker je pri astmi obstrukcija variabilna, je lahko spirometrija normalna, a bolezen s tem ni izključena.

Astma je kronična bolezen, ki se jo z zdravi zdravi trajno, zato je treba diagnozo postaviti čvrsto. Za dokončno potrditev svetujemo diagnostično obdelavo pri pulmologu.

Če v ambulanti družinske medicine ni možnosti spirometrije, se preiskava opravi glede na lokalne možnosti ali ob prvem pregledu v pulmološki ambulanti.

Na primarni ravni fiksne kombinacije oz. IGK redno ne predpisujemo pri malo simptomatskem bolniku z majhno predtestno verjetnostjo astme. V tem primeru lahko za kratek čas do diagnoze pri pulmologu priporočamo samo SABA po potrebi. Pri simptomatskem bolniku in veliki predtestni verjetnosti pa se priporoča tudi na primarni ravni predpis majhnega odmerka IGK in SABA po potrebi.

Če bolnik samo kašlja in v spirometriji nima obstrukcije, če nima epizod dispneje, ustavljanja pri naporu, nočnih prebujanj, ima majhno predtestno verjetnost astme.

Če pa gre za bolnika, ki ima dispnejo, nočna prebujanja, piska oziroma ima v spirometriji obstrukcijo, je predtestna verjetnost velika.

V ambulanti družinske medicine se bolnika z astmo obravnava timsko (priloga o protokolu). Diplomirana medicinska sestra (DMS) vse novoodkrite in že znane bolnike z astmo, ki jo je potrdil pulmolog, vključi v register bolnikov z astmo. Vse iz registra 1-krat letno povabi na pregled, ki je namenjen ugotavljanju urejenosti bolezni. Pri tem sledi protokolu za obravnavo bolnikov z astmo v ambulanti družinske medicine in o tem poroča zdravniku. Poudarek pregleda je na ugotavljanju urejenosti s pomočjo ACT-testa, poučenosti bolnikov glede nefarmakoloških ukrepov, preverjanju rednega jemanja zdravil in svetovanju o sprožilcih poslabšanja. Zelo pomembna je tudi poučitev o samooskrbi z možnostjo, da bolniki sami spremljajo urejenost svoje bolezni z ACT-vprašalnikom.

Bolnika z neurejeno astmo DMS naroči k zdravniku družinske medicine. K njemu se naročijo bolniki s poslabšanjem astme tudi sami. Bolnik je lahko pregledan isti ali kak drug dan, odvisno od stopnje neurejenosti oz. težav.

Zdravnik bolnika z neurejeno astmo nadzira individualno in skupaj z DMS prilagaja nefarmakološke ukrepe in farmakološko zdravljenje. Ob spremembi zdravljenja ga naroči na kontrolo v ambulanto, praviloma:

- od 1 do 3 mesece po uvedbi preprečevalca oz. stopnjevanju zdravljenja,
- od 3 do 12 mesecev po tem,
- 1 teden po poslabšanju,
- ob kratkotrajnem stopnjevanju zdravljenja za 1 do 2 tedna, npr. med virusno okužbo.

Pri bolniku z neurejeno astmo je treba:

- preverjati adherenco z zdravili, ustreznost inhalacijske tehnike in morebitne neželene učinke,
- preverjati dejavnike, ki pripomorejo k poslabšanju (kajenje, blokatorji betareceptorjev, alergeni), in pridružene bolezni (tabela 6),
- preiti na višjo stopnjo zdravljenja (angl. step up),
- ponovno preveriti diagnozo, s čimer se lahko zaznajo morebitne spremljajoče bolezni, predvsem kronični rinitis,
- napotiti ga na sekundarno ali terciarno raven v primeru težav na katerikoli ravni.

Zdravnik družinske medicine in DMS morata biti pri bolnikih z astmo posebej pozorna na morebitno prisotnost drugih bolezni, ki poslabšajo urejenost astme, predvsem na debelost, gastroezofagealno bolezen, anksioznost in depresijo, rinitis, sinuzitis oz. nosne polipe. Obravnava poteka po smernicah, po potrebi s pomočjo dodatnih specialistov in služb v skupnosti.

Kadar bolnika z astmo obravnavata zdravnik družinske medicine in pulmolog, se je treba izogibati podvajanju obravnav. Pri zdravljenju je aktivno vključen bolnik, ki je poučen o svoji bolezni, pozna simptome poslabšanja astme in zna ustrezno reagirati ter o tem pravočasno obvesti zdravnika ali priti na pregled.

Obravnavanje bolnika v specialistični ambulanti s programom pulmologije

Priporočilo 5 (D)

Diagnozo astme naj potrdi ali ovrže pulmolog. Če njene urejenosti ni mogoče doseči na primarni ravni, je potrebna napotitev na sekundarno raven.

Svetujemo, da diagnozo astme potrdi ali ovrže pulmolog. (8)

1. Potrditev diagnoze ob sumu na astmo (op. p.: nabor naštetih preiskav ne pomeni, da se morajo vse opraviti pri vsakem bolniku).
 - a. Anamneza.
 - b. Klinični pregled (meritve krvnega tlaka, oksimetrija, frekvenca dihanja, frekvenca srčnega utripa).
 - c. Preiskave pljučne funkcije, ki so dostopne na sekundarni ravni:
 - spirometrija,
 - variabilnost PEF,
 - bronhodilatacijski test,
 - metaholinski test,*
 - eNO-test,*
 - difuzijska kapaciteta (ob postavljanju diagnoze po presoji pulmologa in diagnostičnih dilemah).*
 - a. Osnovni kožni vbojni testi alergije z vdihanimi alergeni.*
 - b. Slikovna diagnostika – diferencialna diagnoza.
 - c. EKG – diferencialna diagnoza.
 - d. Osnovni laboratorijski testi:
 - krvne preiskave (KKS, DKS),
 - izkašljaj na eozinofilce* v ustanovah, v katerih je to mogoče,
 - citologija inducirane izkašljaja* v ustanovah, v katerih je to mogoče.
2. Uvedba in optimizacija terapije: inhalacijska terapija, specifična imunoterapija (opomba: za imunoterapijo je treba imeti alergološko izobrazbo), indikacija za biološko zdravljenje.
3. Predstavitev načrta samozdravljenja.
4. Vodenje bolnikov s problematično astmo v tesnem sodelovanju z družinskim zdravnikom.
5. Dostopnost za bolnike s subakutnim poslabšanjem astme v osebnem dogovoru z družinskim zdravnikom (POZOR: Bolnike s poslabšanji, ki zahtevajo hospitalizacijo, napotimo v centre, v katerih je zagotovljeno 24-urno zdravstveno varstvo.).
6. Preventiva: napotitev na organizirane programe odvajanja od kajenja, cepljenje proti gripi, cepljenje proti pnevmokoknim okužbam.
7. Individualno učenje uporabe vdihovalnikov in načinov obvladovanja poslabšanja. Osnovna edukacija in spremljanje pri pulmologu do ureditve, nato pri izbranem zdravniku.
8. Pouk bolnikov z astmo v sodelovanju z medicinsko sestro in, kjer je mogoče, fizioterapevtom, psihologom: učenje temeljev astme in principov zdravljenja, preverjanje znanja načrta samozdravljenja, uporabe vdihovalnikov, dihalnih vaj in tehnik izkašljevanja, psihološka podpora.

9. Spremljanje: prvi obiski do ureditve bolezni so pri pulmologu, nato v ambulanti družinskega zdravnika.
10. Bolnika naj vidi pulmolog na eno do dve leti.
11. Bolnike s poslabšanji, ki zahtevajo hospitalizacijo, napotimo v centre, v katerih je zagotovljeno 24-urno zdravstveno varstvo.
12. Izdelati načrt samozdravljenja astme.

* Preiskavne metode ne spadajo v minimalni nabor specialistične pnevmološke ambulante; nanje se bolnik lahko napoti na lokacije, na katerih se to izvaja.

Bolnik s poslabšanjem astme: diagnostični in terapevtski algoritem obravnave

Priporočilo 6 (D)

Pri oceni stopnje poslabšanja astme se ne smemo zanesti samo na klinično oceno, še manj na interpretacijo bolnika. Upoštevati moramo objektivne meritve, vključno z meritvijo PEF.

Začetna obravnava bolnika s poslabšanjem astme (7, 8)

Zdravnik v ambulanti na primarni ravni, katerikoli zdravnik v urgentni ambulanti ali specialist pulmolog v pulmološki ambulanti opravi diferencialno diagnozo dispneje in:

- oceni stopnjo poslabšanja,
- uvede uvodno zdravljenje poslabšanja,
- oceni odziv na uvodno zdravljenje,
- oceni indikacijo za napotitev na sekundarno raven (če je bolnikov prvi stik zdravnik na primarni ravni) oz. v bolnišnico,
- pripravi načrt spremljanja poslabšanja (med poslabšanjem in načrt za bolnika po akutni obravnavi).

Vedno pomislimo na to, ali bolnik spada v *skupino s povečanim tveganjem za poslabšanje astme* (tabela 6).

Tabela 6. Bolniki, ki imajo v stabilnem stanju povečano tveganje za poslabšanje

- Kriteriji za neurejeno astmo v ACT (angl. *asthma control test*),
- velika poraba kratkodelujočega betaagonista,
- odsotno/nezadostno/neustrezno zdravljenje z inhalacijskimi glukokortikoidi,
- nizek FEV1, še zlasti < 60 % norme,
- psihosocialni ali ekonomski problem,
- izpostavljanje kajenju, alergenom,
- komorbidnosti: debelost, rinosinusitis, prehranska alergija,
- nosečnost,
- izrazita eozinofilija v izkašljaju ali krvi,
- tveganje za smrt: hospitalizacija z intubacijo, alergija na hrano.

Ti bolniki potrebujejo **pogostejše kontrole**, skrbno **zdravstveno vzgojo** in **več nadzora**, poleg tega naj imajo **hiter dostop** do lečečega pulmologa.

A. Diagnostični opomnik: ocena teže poslabšanja bolezn (7, 8)

Poslabšanje astme pomeni okrepitev ali nastanek respiratornih simptomov in znakov, ki jih spremlja poslabšanje v meritvi pljučne funkcije (FEV1 in/ali PEF). Najpogosteje se bolezen poslabša zaradi opustitve IGK, napačne tehnike prejetanja inhalacijskih zdravil, virusne okužbe dihal, izpostavitve alergenu ali kombinacije omenjenih stanj. Pri oceni stopnje poslabšanja se ne smemo zanesti samo na klinično oceno, še manj na interpretacijo bolnika. Upoštevati moramo objektivne meritve, vključno z meritvijo bolnikovega

PEF. Bolnika pri interpretaciji PEF vedno vprašamo, koliko je njegov najboljši PEF. Če mu podatek ni znan, upoštevamo vrednost PEF, ki je zanj predvidena/pričakovana glede na spol, starost in višino. **Brez upoštevanja objektivnih meritev lahko stopnjo poslabšanja podcenimo in napačno ukrepamo!**

Priporočila se naslednji način obravnave:

1) Usmerjena anamneza:

- trajanje poslabšanja,
- dinamika simptomov, vključno s simptomi nočne astme in simptomov, vezanih na telesni napor,
- morebitni simptomi anafilaksije,
- temeljno zdravljenje astme: katera zdravila bolnik prejema, ali je bil režim zdravljenja nedavno spremenjen, kakšna je bolnikova zavzetost/komplanca/adherenca za zdravljenje,
- ali so prisotni dejavniki tveganja za smrt zaradi astme (tabela 7).

Tabela 7. Dejavniki tveganja za smrt zaradi astme

- Predhodna intubacija in umetna ventilacija,
- obisk urgence v zadnjem letu,
- opustitev zdravljenja z inhalacijskim glukokortikoidom ali sistemskim glukokortikoidom, če je bil ta predpisan v bazičnem zdravljenju,
- velika poraba kratkodelujočega betaagonista,
- bolnik nima načrta samozdravljenja,
- psihiatrična bolezen,
- psihosocialne težave,
- preobčutljivost za hrano.

2) Objektivna ocena bolnika in diferencialna diagnoza (7, 8)

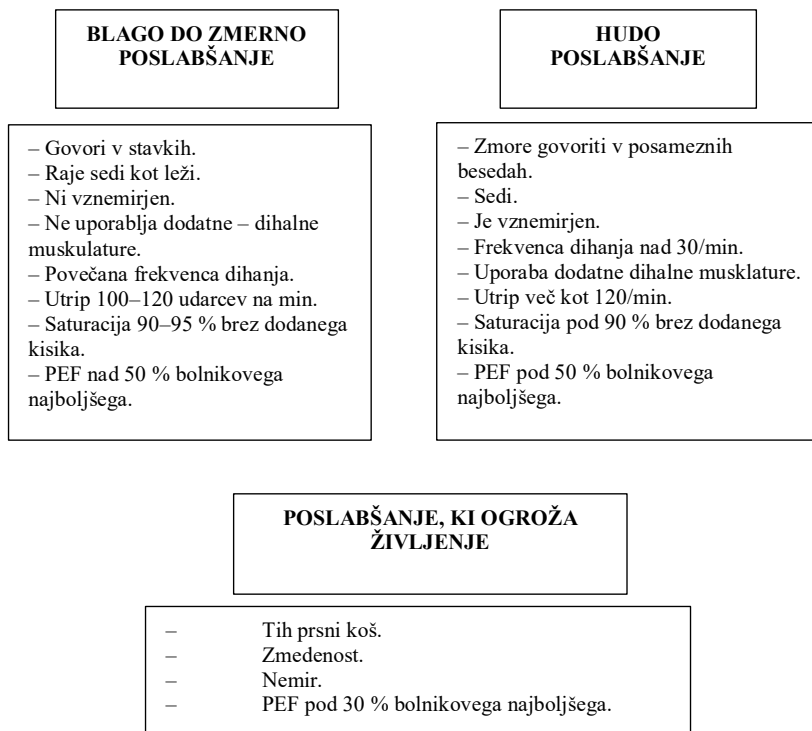
Poleg simptomov ocenjujemo znake in vitalne funkcije, kot je to prikazano v diagnostičnem algoritmu. Pri odločanju, ali gre za blago do zmerno, hudo ali smrtno nevarno poslabšanje, upoštevamo najresnejši simptom/znak.

Obravnava naj obsega:

- meritve PEF, nasičenosti s kisikom, utripa in frekvence dihanja,
- plinsko analizo arterijske krvi (PAAK) (urgentni oddelki in bolnišnice), ki ni vedno nujna preiskava. Indicirana je, kadar je bolnikov PEF pod 50 % predvidene norme oz. njegove najboljše vrednosti ter pri bolnikih, ki imajo slab odziv na začetno zdravljenje in/ali se stanje kljub zdravljenju slabša. Pri interpretaciji PAAK upoštevamo naslednje: normalen ali povišan CO₂ ob hipoksemiji kaže na dihalno odpovedovanje oz. hudo/življenjsko ogrožajoče poslabšanje, zelo verjetno bo potreboval zdravljenje na intenzivni enoti,
- radiogram prsnega koša ni obvezen pri vseh bolnikih, ga pa uporabimo, da izključimo pnevmotoraks ali druga stanja, ki utegnejo posnemati poslabšanje astme (npr. pljučnica, srčno popuščanje), ko se bolnik na zdravljenje slabo odzove ali ko o diagnozi dvomimo.

Slika 2: Diagnostični opomnik ukrepanja pri poslabšanju astme

Pri oceni upoštevamo najresnejši simptom/znak!



B. Terapevtski opomnik

Temelj začetnega zdravljenja so inhalacijski kratkodelujoči betaagonist, sistemski glukokortikoid in kisik, če ga bolnik potrebuje (tabela 8).

Inhalacijski kratkodelujoči betaagonisti: zgornjega odmerka ni. Bolnik naj ga prejme na učinkovit način. Prav je, da zdravilo apliciramo po velikih nastavkih. Izjemoma ga apliciramo po nebulizatorjih, saj imajo bolniki takrat običajno več stranskih učinkov betaagonistov.

V 1 vdihu oz. 1 ml (če prejme zdravilo po nebulizatorju) bolnik prejme naslednje odmerke zdravila:

a) fenoterol-ipratropijev bromid

1 vdih = 50 mcg fenoterolijevega bromida, 20 mcg ipratropijevega bromida

Nebulizator: 1 ml = 500 mcg fenoterolijevega bromida in 250 mcg ipratropijevega bromida

b) salbutamol, fenoterol (SABA; angl. short acting beta agonist)

1 vdih = 100 mcg ali fenoterol (1 vdih = 100 mcg)

Nebulizator (salbutamol): 2,5 mg (0,5 ml), do 5 mg (1 ml)

Sistemski glukokortikoid. Priporočeno odmerjanje je približno do 1 mg metilprednizolona na kg telesne teže. Odmerjanje več kot 80 mg metilprednizolona dnevno se v zdravljenju ni izkazalo kot prednost primerjavi z odmerjanjem do 80 mg na dan. Bolnik naj prejme zdravilo peroralno, običajno zadostuje 32 mg, pri hudem poslabšanju pa 64 mg. Pri intravenozni aplikaciji ni pričakovati boljšega ali hitrejšega učinka, tako apliciramo zdravilo le, ko bolnikovo stanje ne dovoljuje peroralne uporabe.

Po poslabšanju se jemanje nadaljuje od 5 do 7 dni. Postopno zmanjševanje ni potrebno, če so oralni glukokortikoidi predpisani manj kot 14 dni.

Poveča se odmerek temeljne inhalacijske terapije. Odmerek inhalacijskega glukokortikoida se začasno poveča na maksimalen dnevni odmerek.

Kisik. Bolnik naj prejme kisik skozi nosni kateter ali Venturijevo masko. Želena saturacija naj bo 93–95 %. Kontroliramo PAAK 20 minut po spremembi inspiracijske koncentracije kisika.

Magnezij. Mehanizem delovanja je s sproščanjem gladkega mišičevja z inhibicijo kalcijevega vtoka v gladko mišico. Ni za rutinsko uporabo, temveč v primerih vztrajanja hipoksemije ter nezadovoljivega učinka na začetno zdravljenje. Odmerjamo ga 2 g v 20 min. intravenozno.

Adrenalin. Mesto ima pri življenju ogrožajoči astmi in v primerih spremljajoče anafilakse in angioedema. Odmerek je 0.5 mg i. m, lahko pa ga ponavljamo na 15 minut.

Druga zdravila in postopki

- Mukolitiki: nimajo preverjenega učinka.
- Antilevkotrieni: ni preverjenega učinka pri akutnem poslabšanju.
- Sedativi: kontraindicirani.
- Antibiotiki: samo v primeru bakterijske okužbe, pljučnica.
- Teofilini: odsvetovani pri zdravljenju astme zaradi ozkega terapevtskega okna in stranskih učinkov. Izjemoma se aplicirajo na intenzivnih oddelkih v izkušenih rokah.
- Neinvazivna mehanična ventilacija: ni priporočil. Če se poskusi, mora biti bolnik dobro spremljan (priporočilo D). Ne sme se izvajati pri vznemirjenih bolnikih, sedacija za izvajanje neinvazivne mehanske ventilacije (NIMV) je kontraindicirana!

Indikacije za napotitev v bolnišnico:

- hudo in življenje ogrožajoče poslabšanje,
- dihalno popuščanje,
- slab odziv na začeto ambulantno zdravljenje,
- podatek o predhodni intubaciji in mehnični ventilaciji,
- pomembne pridružene bolezni, ki utegnejo zapletati ambulantno zdravljenje (pljučnica, sladkorna bolezen, ishemična bolezen srca, trajno zdravljenje s kisikom na domu, sum na alergijsko bronhopulmonalno aspergilozo (ABPA) ali angitis),
- negotove domače razmere,
- slaba compliance s terapijo. (7, 8)

Če bolnik ne izpolnjuje meril za napotitev v bolnišnico in ocenimo, da ga lahko spremljamo ambulantno, ga naročimo na kontrolo k pulmologu čez 2 do 7 dni.

Nasveti bolniku:

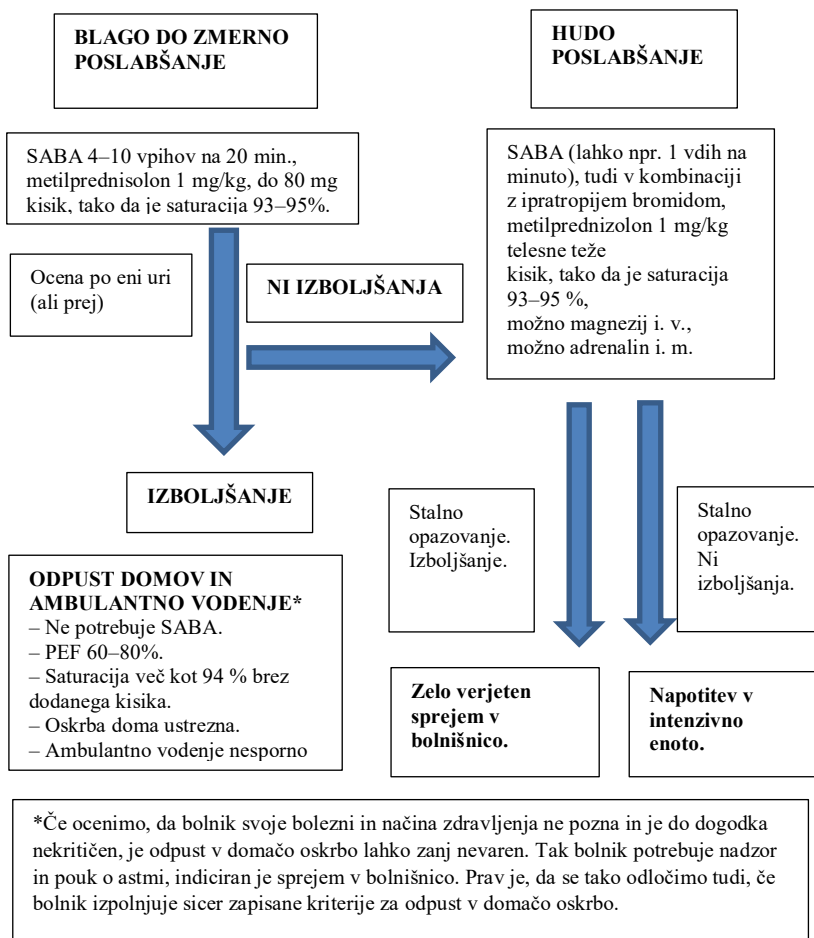
- Prejemanje večjega odmerka bazičnih inhalacijskih zdravil še 2 tedna ali več, če je taka izkušnja iz predhodnih poslabšanj.
- Preverimo dejavnike tveganja za poslabšanje bolezni.
- Preverimo razumevanje načrta samozdravljenja (ki ga ima zdravnik v svoji dokumentaciji, bolnik pa doma).
- Sistemske glukokortikide od 5 do 7 dni. Postopno zmanjševanje ni potrebno, če so oralni IGK predpisani manj kot 14 dni.

Tabela 8. Ravnanje z inhalacijskimi zdravili (s preprečevalci in olajševalci) med poslabšanjem (7)

Odmerjanje zdravila na dan	Ukrep	Priporočilo
Povečati predpisani olajševalec		
Majhen odmerek IGK-formeterola*	Povečati frekvenco vdihov zdravila kot olajševalca na največ 72 mcg formeterola v enem dnevu.	A
SABA	Povečati frekvenco vdihov SABA.	A
Povečati predpisani preprečevalec		
IGK-formeterol*	Povečati frekvenco vdihov zdravila kot preprečevalca in olajševalca na največ 72 mcg formeterola v enem dnevu.	A
Preprečevalec IGK s SABA kot olajševalec	Početveriti odmerek IGK.	B
Preprečevalec IGK-formeterol* in SABA kot olajševalec	Početveriti odmerjanje IGK-formeterola (največ na 72 mcg/dan formeterola).	B
Vzdrževalni IGK-LABA, ki ni formeterol	Povečati odmerke vdihov, možnost je dodati IGK v drugem vdihovalniku, da se odmerek IGK početveri.	D

* Budezonid ali beklometazon s formeterolom

Slika 3. Terapevtski opomnik ukrepanja pri poslabšanju astme



Obravnava bolnika s hudo in problematično astmo

Priporočilo 7 (A)

Problematična astma ni enako kot huda. Pri problematični obstajajo odpravljivi vzroki, ki jih je treba prepoznati, ter vprašanje pravilne diagnoze, adherence z zdravljenjem in tehnike prejetja inhalacijskih zdravil. Pri hudi astmi so vsi moteči dejavniki odpravljeni, bolnik pa kljub prejetju velikih odmerkov IKG še vedno občasno ali stalno potrebuje sistemske glukokortikoide. Prvi korak v nadaljnji obravnavi je preverjanje, ali gre za T2 ali ne-T2.

Kadar je bolnik z astmo simptomatski kljub zdravljenju z velikimi odmerki inhalacijskih zdravil (Gina, korak 4–5) ali celo s sistemskimi glukokortikoidi, govorimo o **problematični astmi** (angl. *difficult-to-treat asthma*). Takšnih je približno 17 % bolnikov z astmo. (24) Pri njih je treba ponovno preveriti, ali sploh imajo astmo ali gre za katero drugo obstruktivno bolezen pljuč ali pa drugo bolezen, ki simptome astme posnema (tabela 9). Izjemno pomembno je preverjanje adherence z zdravljenjem in tehnike prejetja zdravil. (24)

Tabela 9. Možni odpravljivi vzroki neurejene astme/vztrajanja simptomov (25)

Zdravila

- nepravilno jemanje zdravil
- neredno jemanje zdravil
- prevelika uporaba kratkodelujoči agonist adrenergičnih receptorjev beta-2
- sočasna uporaba betablokatorjev (v tabletah ali kapljicah za oko)
- uporaba aspirina in nesteroidni antirevmatiki

Vplivi iz okolja

- kajenje
- alergeni
- onesnaženost zraka
- poklicni alergeni ali dražljivci
- virusi

Pridružene bolezni

- debelost
- gastroezofagealna refluksna bolezen
- sinuzitis in nosna polipoza
- kronična obstruktivna pljučna bolezen
- anksioznost/depresija
- funkcionalne motnje na ravni grla
- bronhiektazije
- alergijska bronhopulmonalna aspergiloza
- Nosečnost

Socialni vplivi

- socialna ogroženost
- zloraba drog

Diagnoza hude astme je potrjena, kadar ima bolnik: (6)

- diagnozo astme nedvomno potrjeno,
- so pridružene bolezni maksimalno obvladane,
- prejema velike odmerke inhalacijskih glukokortikoidov in/ali pogosto potrebuje sistemske glukokortikoide več kot 2-krat letno za ureditev simptomov astme. Pri pojmovanju velikih odmerkov dogovorno upoštevamo priporočila ERS/ATS, (6) ki so razvidna v tabeli 10,
- se mu stanje hitro poslabša ob poskusu zmanjšanja sistemskih glukokortikoidov ali ob poskusu zmanjšanja velikih odmerkov inhalacijskih glukokortikoidov.

Prevalenca hude astme med astmatiki je ocenjena na 4–10 %. (6)

Tabela 10. Veliki odmerki IGK za odrasle bolnike (3)

	ARS/ATS 2014	GINA 2019
Inhalacijski steroid	Dnevni odmerek (mcg)	Dnevni odmerek (mcg)
beklometazon	≥ 2000 prah ali ≥ 1000 plin	≥ 1000 CFC ali ≥ 400 HFA
budezonid	≥ 1600	≥ 800
ciklezonid	≥ 320	≥ 320
flutikazon propionat	≥ 1000	≥ 500 prah ali ≥ 500 plin
flutikazon furoat (prah)		200
mometazon	≥ 800	≥ 440
triamcinolon	≥ 2000	≥ 2000

Prav je, da upoštevamo naslednje korake (ne glede na raven obravnave):

1. Potrditev diagnoze.
2. Opredelitev do dejavnikov, ki pripomorejo k simptomom in so vzrok za poslabšanja (tabela 6).
3. Optimizacija farmakološkega in nefarmakološkega zdravljenja.
4. Ponovna ocena čez 3–6 mesecev po izpolnjenih točkah 1 do 3.
 - V primeru vztrajanja pri neurejenosti bolezni bolnika napotimo v center za hudo in problematično astmo (če ga še nismo).
 - Če je bolezen urejena, najprej zmanjšamo/počasi ukinemo oralne glukokortikoide (če jih bolnik prejema), inhalacijskih odmerkov zdravil v tem obdobju ne zmanjšujemo. Odmerke optimiziramo med sledenjem bolnika.
5. Opredelitev do fenotipa astme se izvaja v centru za obravnavo hude in problematične astme.
 - Ocena, ali gre za T2 ali ne-T2 posredovano/vzdrževano vnetje (tabela 11).
6. Pridružene bolezni in diferencialna diagnoza (tabela 7).
7. Obravnava znotraj multidisciplinarnega tima (če je na voljo); zdravnik, respiratorni fizioterapevt, diplomirana medicinska sestra, psiholog, dietetik, možnost napotitve k foniatri in gastroenterologu.
8. Povabilo bolniku za sodelovanje v registru hude astme.
9. Razširjen nabor preiskav, usmerjen v diferencialno diagnostični problem.

Tabela 11. Klinični in laboratorijski znaki T2-vnetja (1)

Eozinofilija v krvi ≥ 150 mcg/ml in/ali
FeNO ≥ 20 ppb in/ali
eozinofilija v izkašljaju ≥ 3 % in/ali
klinično pomembna alergija.

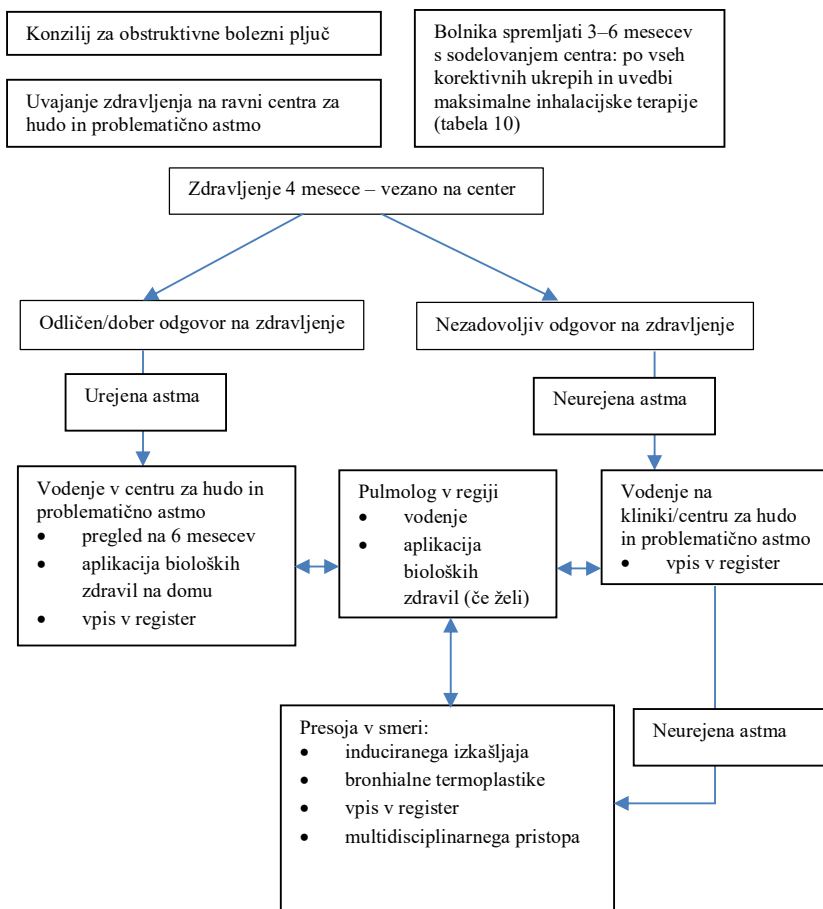
Okvirni nabor preiskav: (24)

- ✓ proteinogram, Spec. IgE in IgG za *Aspergillus* in *Candido*, IgE, IgM, IgG, celotni IgE, specifični IgE glede na klinično sliko in izvide kožnih testov alergije,
- ✓ TSH, T3, T4, proBNP,
- ✓ ANA, ENA, ANCA, anti-CCP,
- ✓ osnovni testi alergije,
- ✓ preiskava pljučne funkcije; spirometrija, meritev difuzijske kapacitete, NO v izdihanem zraku, pletizmografija,
- ✓ CT pljuč z visoko ločljivostjo ali odčitek že predhodno opravljenega HRCT,
- ✓ UZ srca, EKG (po presoji zdravnika),
- ✓ mikrobiologija izkašljaja: bakterije in mikobakterije (po presoji zdravnika),
- ✓ dodatni testi za oceno delovanja imunskega sistema (po presoji zdravnika) v primeru suma na imunske deficiencie in okužbe s paraziti,
- ✓ inducirani izkašljaj na eozinofilce,
- ✓ CT obnosnih votlin,
- ✓ bronhoskopija zaradi diferencialne diagnoze npr. nestabilne dihalne poti, suma na eozinofilni infiltrat, stenozo na ravni velikih dihalnih poti, morebitne bronhialne biopsije.

Priporočljiva je napotitev v center za obravnavo bolnikov s problematično in hudo astmo predvsem v naslednjih primerih: (8, 24)

- težave pri potrditvi diagnoze astme, pomembne pridružene bolezni,
- pogosti obiski urgentnih centrov in pogosta potreba po sistemskih glukokortikoidih; približno več kot 12 dni v letu,
- preobčutljivost za hrano ali anamneza anafilaksije (povečano tveganje za smrt),
- z delom povezana astma, ki se je ne da razrešiti na sekundarni ravni.

Slika 4: Priporočena shema obravnave bolnika s hudo ali problematično astmo med različnimi ravnmi zdravstvenega sistema



Osnovna načela zdravljenja

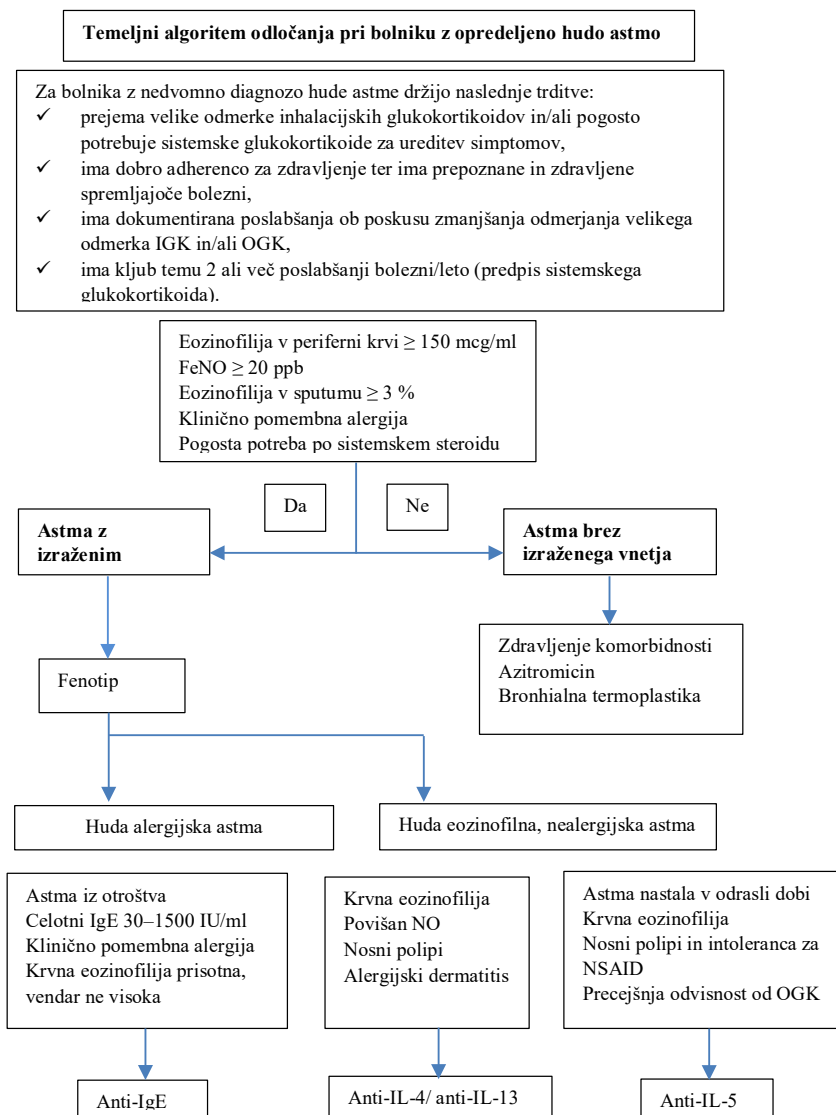
1. korak: Opredelitev, ali gre pri bolniku za astmo T2 ali ne-T2. Pri tem v začetnem delu obravnave uporabljamo usmeritve iz tabele 11.
2. korak: Opredelitev za zdravljenje pri ne-T2 astmi:
 - preverjanje in zdravljenje komorbidnosti,
 - azitromicin v majhnem odmerku imunomodulatorno 3 x 250 mg na teden, (26)
 - bronhialna termoplastika, (27, 28)
 - sistemski glukokortikoid v najmanjšem še učinkovitem odmerku.
3. korak: Opredelitev za zdravljenje pri astmi T2.
 - a) **Biološka zdravila, usmerjena proti protitelesom IgE (omalizumab):**
 - klinično pomembna alergija, običajno astma iz otroštva,
 - cIgE med 30 in 1500 IU/ml,
 - pričakovati je večji klinični učinek, kadar je NO večji od 20 ppb in krvna eozinofilija več kot 260 celic/mikroL,
 - aplikacija je podkožna, na 2 ali 4 tedne (glede na koncentracijo cIgE in telesno težo), možnost aplikacije na domu.
 - b) **Biološka zdravila, usmerjena proti citokinu IL-5 (mepolizumab, reslizumab) in proti receptorju za citokin IL-5 (benralizumab):**
 - astma z začetkom v odrasli dobi,
 - nosna polipoza in intoleranca za NSAID in aspirin,
 - pričakovati je boljši klinični odgovor v primeru izrazitejše eozinofilije, večjega števila poslabšanj v preteklem letu in odvisnosti od glukokortikoidov,
 - **mepolizumab** – aplikacija je podkožna, 100 mg 1-krat na 4 tedne, možnost aplikacije na domu; mejna krvna eozinofilija 150–300 celic/mikroL ali več,
 - **reslizumab** – aplikacija je venozna 3 mg/kg 1-krat na 4 tedne; mejna krvna eozinofilija 400 celic/mikroL ali več,
 - **benralizumab** – aplikacija podkožna, 30 mg na 4 tedne 3-krat zapored na 8 tednov; mejna krvna eozinofilija je 300 celic/mikroL ali več.
 - c) **Biološka zdravila, usmerjena proti receptorju za IL-4 in IL-13 (dupilumab).**

V Sloveniji v času priprave priporočil ni registriran.

Opisana učinkovitost pri bolnikih s krvno eozinofilijo in NO > 25 ppb v izdihanim zraku, pri bolnikih s atopijskim dermatitisom in nosno polipozo.
 - d) V algoritmu zdravljenja sta vključena **azitromicin (5) in bronhialna termoplastika (27, 28)** s predhodno presojo konzilija.

Osnovna načela odločanja pri zdravljenju z biološkimi zdravili, azitromicinom in bronhialno termoplastiko prikazuje **slika 5**.

Slika 5. Osnovna načela odločanja pri zdravljenju z biološkimi zdravili, azitromicinom in bronhialno termoplastiko



Prepoznavanje in ocenjevanje dokazov

Priporočila so povzeta po smernicah GINA (Global Initiative for Asthma). Posamezna priporočila se stopnjujejo glede na razpoložljive študije ali mnenja strokovnih skupin (Legenda).

Legenda: stopnje moči oz. teža priporočila (29)

Stopnja moči oz. teža priporočila	
A	Priporočilo je podprto z vsaj eno meta-analizo ali z naborom dokazov eksperimentalnih študij (kontrolirane randomizirane raziskave) ali sistematičnih pregledov eksperimentalnih študij z zelo majhno pristranostjo, z doslednimi rezultati in neposredno uporabnostjo za ciljno populacijo.
B	Priporočilo je podprto s kakovostnimi sistematičnimi pregledi raziskav primerov s kontrolami ali kohortnimi raziskavami ali s samimi raziskavami primerov s kontrolami in kohortnimi raziskavami z zelo majhnim tveganjem za pristranost.
C	Priporočilo je podprto s kakovostnimi raziskavami primerov s kontrolami in kohortnimi raziskavami z majhnim tveganjem za pristranost.
D	Priporočilo je podprto z dokazi iz primerov oz. skupin primerov ali z mnenjem strokovnjakov

Literatura

1. Suissa S, Ernst P, Boivin JF et al. A Cohort Analysis of Excess MOrtality in Asthma and the USE OF Inhaled beta -agonists. *Am J Respir Crit care med* 1994; 149: 604–610.
2. Dusser D, Montani D, Chanez P, et al. Mild asthma: an expert review on epidemiology, clinical characteristics and treatment recommendations. *Allergy*. 2007 Jun; 62(6): 591–604.
3. Suissa S, Ernst P, Benayoun S. Low dose inhaled cortikosteroids and the preventin of death from asthma. *N Engl J Med* 2000; 343:332–6.
4. Ebmeier S, Thayabaran D, Braithwaite I et al. Trends in international asthma mortality: analysis of data from WHO Mortality database from 46 countries (1998–2012). *Lancet* 2017; 390: 935–945.
5. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED et al. An official American Thoracic society/European respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizingendpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Crit Care Med* 2009; 180: 59–99.
6. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL et al. International ERS/ATS Guidelines on Definition, Evaluation and Treatment of Severe Asthma. *EurRespir J* 2014; 43: 343–373.
7. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Revised 2019. Vancouver. Dostopno na: www.ginasthma.org (datum dostopa: 9. 6. 2020).
8. Šuškovič S et al. Prevalenca astme pri odraslih v Sloveniji. *Zdrav Vestn* 2011; 80: 451–457.
9. Škr gat S, Triller N, Košnik M et al. Priporočila za obravnavo astme na primarni in specialistični ravni v Sloveniji. *Zdrav Vestn*. 2016; 85: 693–706.
10. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F,Casaburi R, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J*. 2005; 26(5): 948–968.
11. Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995; 152(3): 1107–36.
12. Standardized lung function testing. Official statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J Suppl*. 1993; 16: 1–100.
13. Weiler J, Anderson SD, Randolph CC, Bonini S, Craig TJ, Pearlman DS, et al. Pathogenesis, prevalence, diagnosis and management of exercise-induced bronchoconstriction: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2010; 105: S1–S48.
14. Randolph C. Diagnostic Exercise Chalenge testing. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011; 11: 482–490.
15. Ludviksdottir D, Janson C, Hogman M, Hedenstrom H, Bjornsson E, Boman G. Exhaled nitric oxide and its relationship to airway responsiveness and atopy in asthma. *BHR-Study Group. Respir Med*. 1999 Aug; 93(8): 552–556.
16. Smith AD, Cowan JO, Brassett KP, Herbison GP, Taylor DR. Use of Exhaled Nitric Oxide Measurements to Guide Treatment in Chronic Asthma. *NEJM*. 2005; 352(21): 2163–2173.
17. Stead LF, Buitrago D, Preciado N, Sanchez G, Hartmann-Boyce J, Lancaster T. Physician advice for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013; 2017(12).
18. Tønnesen P, Carrozzi L, Fagerström KO, Gratziou C, Jimenez-Ruiz C, Nardini S, et al. Smoking cessation in patients with respiratory diseases: A high priority, integral component of therapy. *Eur Respir J*. 2007; 29(2): 390–417.
19. Fiore M, et al. Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update. Clinical Practice Guideline. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service, 2008. *AM J Prev Med HHS Public Access*. 2008; 35(2): 158–176.
20. Frost H, Campbell P, Maxwell M, O'Carroll RE, Dombrowski SU, Williams B, et al. Effectiveness of Motivational Interviewing on adult behaviour change in health and social care settings: A systematic review of reviews. Vol. 13, *PLoS ONE*. 2018. 1–39.

21. West R, Zhou X. Is nicotine replacement therapy for smoking cessation effective in the “real world”? Findings from a prospective multinational cohort study. *Thorax*. 2007; 62(11): 998–1002.
22. Usmani OS. Choosing the right inhaler for your asthma or COPD patient. *Therapeutics and Clinical Risk Management* 2019; 15 461–472.
23. Usmani OS, Lavorini F, Marshall J et al. *Respir Res*. 2018 Jan 16; 19(1):10. doi: 10.1186/s12931-017-0710-y. Critical inhaler errors in asthma and COPD: a systematic review of impact on health outcomes.
24. Professionals FH. DIFFICULT-TO-TREAT SEVERE ASTHMA in adolescent and adult patients GINA Pocket Guide For Health Professionals Diagnosis and Management. 2019; Available from: www.ginasthma.org
25. Israel E, Reddel H. Evaluation of difficult-to-treat and severe asthma in adults. *Sev Asthma* [Internet] Sheffield, United Kingdom: European Respiratory Society; 2019 [cited 2019 Aug 3]. p. 265–84 Available from: <http://erspublications.com/lookup/doi/10.1183/2312508X.100245183>.
26. Gibson PG, et al. Effect of azitromycin on asthma exacerbations and quality of life in adults with persistent uncontrolled asthma (AMAZES): a randomized, double blind, placebo controlled trial. *Lancet* 2017; 390: 659–668.
27. Wechsler ME, et al. Bronchial thermoplasty. long term safety and effectiveness in patients with severe persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2013; 132: 1295–1302.
28. Dombret MC et al. Bronchial thermoplasty: a new therapeutic option for the treatment of severe, uncontrolled asthma in adults. *Eur Respir Rev* 2014; 23: 510–518.
29. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN grading system 1999–2012. Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network, Healthcare Improvement Scotland; National Academy Press; 2014 [cited 2020 June 1]. Available from: https://www.sign.ac.uk/assets/sign_grading_system_1999_2012.pdf

6:00
7:00
8:10
Kava spoznoma

Kako vaša izbira IGK/LABA določa 24-urni svet?

9:00
10:00
11:00

SH-REL-04-2019

RELVAR ELLIPTA
flutikazonfuroat/vilanterol

Stalna 24-urna učinkovitost z eno samo inhalacijo na dan*

*Pomembno povečanje od izhodišča do 12. tedna v povprečnem zaporednem (0-24 ur) uteženem FEV1 s kombinacijo flutikazonfuroat/vilanterol (FF/V) v nadaljevanju) 100/25 µg enkrat dnevno v primerjavi s FF (p < 0,001, primarni cilj); ni bilo pomembne razlike med FF/Vi 100 ali 200/25 µg enkrat dnevno (le opisa primerjava).[†] Prospektivna, aktivno kontrolirana, randomizirana, dvojno slepa, stratificirana, multicentrična raziskava vzporednih skupin, faze III, izpeljana v več državah, ki je primerjala učinkovitost FF/Vi 100 ali 200/25 µg, enkrat dnevno, v Ellipta vdihovalniku (n = 346 za vsako skupino) s FF 100 µg enkrat dnevno (n = 347) pri bolnikih z zmerno do hudo perzistentno astmo, starosti ≥ 12 let (n = 1.039, randomizacija 1:1:1), v trajanju 12 tednov. Primarni cilj raziskave je bila sprememba od izhodišča do 12. tedna v povprečnem zaporednem (0-24 ur) uteženem FEV1 s FF/Vi 100/25 µg enkrat dnevno v primerjavi s FF 100 µg enkrat dnevno.[†]

IGK, inhalacijski glukokortikoid; LABA, dolgodelujoči agonist receptorjev beta2; FEV1, forsirani ekspiracijski volumen v 1. sekundi
1. Bernstein DI et al. *J Asthma* 2015;52(10):1073-83. 2. **Relvar Ellipta povzete glavni značilnosti zdravila, datum rev. 12/18**
Terapevtske indikacije: Astma. Zdravilo **Relvar Ellipta** je indicirano za redno zdravljenje astme pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let ali več, za katere je primerna uporaba kombiniranega zdravila (dolgodelujočega agonista adrenergičnih receptorjev beta2 in inhalacijskega kortikosteroida): bolniki, ki bolezen nimajo ustrezno urejene ob uporabi inhalacijskih kortikosteroidov; in inhalacijski kratkodelujoči agonisti adrenergičnih receptorjev beta2 "po potrebi"; bolniki, ki imajo bolezen ustrezno urejeno ob uporabi inhalacijskih kortikosteroidov in dolgodelujočih agonistov adrenergičnih receptorjev beta2. **KOPB** (kronična obstruktivna pljučna bolezen). Zdravilo **Relvar Ellipta** je indicirano za simptomatsko zdravljenje odraslih s KOPB, ki imajo FEV1 < 70 % predvidene normalne (po bronhodilatorju), z anamnezo poslabšanj kljub rednemu zdravljenju z bronhodilatorju.

Relvar Ellipta 92 mikrogramov/22 mikrogramov pršek za inhaliranje, odmerjen

Relvar Ellipta 184 mikrogramov/22 mikrogramov pršek za inhaliranje, odmerjen
Sestava: Ena inhalacija zagotavlja odmerjane odmerke (odmerki, ki pridejo v ustnika) inhalatorja 92 µg oziroma 184 µg flutikazonfuroata in 22 µg vilanterola (v obliki trifluorata). To ustredujemo odmernemu odmerku 100 µg oziroma 200 µg flutikazonfuroata, kar ustreza 25 µg vilanterola (v obliki trifluorata). Pomozno snov: laktoza monohidrat.

Terapevtske indikacije: Astma. Zdravilo **Relvar Ellipta** je indicirano za redno zdravljenje astme pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let ali več, za katere je primerna uporaba kombiniranega zdravila (dolgodelujočega agonista adrenergičnih receptorjev beta2 in inhalacijskega kortikosteroida): bolniki, ki bolezen nimajo ustrezno urejene ob uporabi IGK in inhalacijskih kratkodelujočih agonistov adrenergičnih receptorjev beta2, "po potrebi"; in bolniki, ki imajo bolezen ustrezno urejeno ob uporabi IGK in dolgodelujočih agonistov adrenergičnih receptorjev beta2. Zdravilo **Relvar Ellipta** je indicirano za simptomatsko zdravljenje odraslih s KOPB, ki imajo FEV1 < 70 % predvidene normalne (po bronhodilatorju), z anamnezo poslabšanj kljub rednemu zdravljenju z bronhodilatorju.

Odmerjanje in način uporabe: Bolniki z astmo morajo dobiti tisto jakost zdravila **Relvar Ellipta**, ki vsebuje odmerki flutikazonfuroata (FF), ustrezen izrazitost njihove bolezen. Zdravniki, ki predpisujejo to zdravilo, morajo vedeti, da je pri bolnikih z astmo odmerku 100 µg flutikazonfuroata (FF) enkrat na dan približno enakovreden odmerku 250 µg flutikazonpropionata (FP) dvakrat na dan, odmerku 200 µg FF enkrat na dan pa je približno enakovreden odmerku 500 µg FP dvakrat na dan. **ASTMA Odrasli in mladostniki, star 12 let ali več:** Za odrasle in mladostnike v starosti 12 let ali več, ki potrebujejo nizki do srednji odmerki IGK v kombinaciji z dolgodelujočim agonistom adrenergičnih receptorjev beta2, pride v poštev zadnji odmerki ena inhalacija zdravila **Relvar Ellipta** 92/22 µg enkrat dnevno. Če bolniki z zdravilom **Relvar Ellipta** 92/22 µg bolezen nimajo ustrezno urejene, pride v poštev zvišanje odmerka na ostane jakosti uporabljane kombinacije flutikazonfuroat/vilanterol optimalni in se spremeni le po nasvetu zdravnika. Odmerki se treba zvišati do najvišjega odmerka, ki učinkovito obvladuje simptome. Za odrasle bolnike in mladostnike, stare 12 let ali več, ki potrebujejo visji odmerki IGK v kombinaciji z dolgodelujočim agonistom adrenergičnih receptorjev beta2, pride v poštev zdravilo **Relvar Ellipta** 184/22 µg. Bolnikom se pljučna funkcija po navadi izboljša v 15 minutah po inhaliranju zdravila **Relvar Ellipta**. Vendar je treba bolnikom povedati, da je za vzdrževanje nadzora nad simptomi astme potrebna redna vsakodnevna uporaba in da morajo zdravniki uporabljati tudi, ko nimajo simptomov. Če se simptomi pojavijo v obdobju med odmerki, mora bolnik za takojšnje olajšanje uporabiti inhalirani kratkodelujoči adrenergični receptorji beta2. **Otroci, mlajši od 12 let:** Varnost in učinkovitost uporabe zdravila **Relvar Ellipta** pri otrocih, mlajših od 12 let, za indikacijo astme še nista ugotovljeni. **KOPB Odrasli, star 18 let ali več:** Ena inhalacija zdravila **Relvar Ellipta** 92/22 µg enkrat na dan. Zdravilo **Relvar Ellipta** 184/22 µg ni indicirano pri bolnikih s KOPB. Za odmerke v primerjavi z odmerkom 92/22 µg nima dodatnih koristi, obseja pa lahko večje tveganje za pljučnico in sistemske neželene učinke, povezane s kortikosteroidi. Bolnikom se pljučna funkcija po navadi izboljša v 16 do 17 minutah po inhaliranju zdravila **Relvar Ellipta**. Zdravilo **Relvar Ellipta** ni primarno za uporabo v pediatrici (povišanji za indikacijo KOPB). **Starejši ljudje (> 65 let):** Bolniki z okvaro ledvic: Pripravljen odmerki in potovanja in potrebna. Bolniki z okvaro jeter: Uporaba pri bolnikih z okvaro jeter zahteva previdnost. Bolniki z okvaro jeter imajo lahko večje tveganje za sistemske neželene učinke kortikosteroidov. Za bolnike z zmerno ali hudo okvaro jeter je najvišji odmerki 92/22 µg za inhalacijsko uporabo. Zdravilo je treba uporabljati vsak dan vsaj enkrat. Če bolnik potrebuje večer ali jutranj mora biti prepričan, presoji zdravila. Če je zdravilo shranjeno v hladilniku, je treba inhalator vsaj eno uro pred uporabo pustiti zunaj, da se ogreje na sobno temperaturo. **Še treba poučiti o tem, kako pravilno vzdrževati zdravilo. Kontraindikacije:** Preobutljivost na učinki ali KOPB s flutikazonfuroatom/vilanterolom ne smejo kombinirati brez zdravniškega nadzora, ker se lahko simptomi po prenehanju ponovijo. Med zdravljenjem s flutikazonfuroatom/vilanterolom se lahko pojavijo z astmo povezane neželene učinki in poslabšanja. Bolnikom je treba naročiti, naj v primeru, da simptomi astme po uvedbi zdravila **Relvar Ellipta** niso obvladani ali se poslabšajo, zdravljenje nadaljujejo, a naj se hkrati posvetujejo z zdravnikom. Pojav se lahko paradoksnih bronhospazem s takojšnjim pojavljanjem piskajočega dihanja po uporabi zdravila. Takšno stanje je treba nemudoma zdraviti s hitrodelujočimi inhalacijskimi bronhodilatorji. Uporabo zdravila **Relvar Ellipta** je treba takoj prekiniti in bolnika prepovedati, da uporablja druga zdravila. Med uporabo simptomatskih zdravil, vključno z zdravilom **Relvar Ellipta**, se lahko pojavijo kardiovaskularni učinki, npr. motnje srčnega ritma, kakršne so supraventrikularna tahikardija in ekstrasistole. Bolniki s hudo kardiovaskularno

boleznijo ali motnjami srčnega ritma, hipertenzijom, nekorigirano hipokalemijo ali pri bolnikih, ki so nagnjeni k nizkim vrednostim kalija v serumu, flutikazonfuroat/vilanterol uporabljati previdno. Pri bolnikih z zmerno do hudo okvaro jeter je treba uporabljati odmerki 92/22 µg in bolnike je treba opozoriti glede sistemskih neželenih učinkov, povezanih s kortikosteroidi. Med uporabo vsih IGK se lahko pojavijo sistemski učinki, zlasti med dolgotrajno uporabo velikih odmerkov. Ti učinki so veliko manj verjetni kot med uporabo peroralnih kortikosteroidov. Med možnimi sistemskimi učinki so Cushingov sindrom, Cushingoidne značilnosti, supresija nadledvičnih žlez, zmanjšanje minearske gostote kosti, upočasnjen rasti pri otrocih in mladostnikih, katarakta in glavkom ter redkeje, zmanjšanje psihološki ali vedenjski učinki, med njimi psihomotorična hiperaktivnost, motnje spanja, anksioznost, depresija ali agresivnost (zlasti pri otrocih). Flutikazonfuroat/vilanterol je treba uporabljati previdno pri bolnikih s pljučno tuberkulozo in bolnikih s kroničnimi ali neizdravljenimi okužbami. Pri sistemski in topični uporabi kortikosteroidov lahko poročajo o motnjah vida. Če se pri bolnikih pojavijo simptomi, kot so zamegljen vid ali druge motnje vida, ga je potrebno upoštevati za napotitev k oftalmologu zaradi overodrednega možnih vzrokov. Ki lahko vključujejo katarakta, glavkom ali redke bolezni, ki se centrira serozna kororetinopatija, o katerih so poročali po sistemski in topični uporabi kortikosteroidov. Opisani so primeri zvišane koncentracije glukoze v krvi pri sladkornih bolnikih; to morate upoštevati, če zdravilo predpišete bolnikom z anamnezo sladkorne bolezni. Pri bolnikih s KOPB, ki so prejeli IGK, so opazili večjo pojavnost pljučnice, tudi pljučnice, ki je zahtevala sprejem v bolnišnico. Ostajajo določeni dokazi, da se tveganje za pljučnico povečuje s povečevanjem odmerka steroida, vendar to ni bilo dokončno dokazano v vseh študijah. Ni dokončnih kliničnih dokazov, da se stopnja tveganja za pljučnico zmotaj skupine IGK zdravil razlikuje. Zdravniki morajo biti pri bolnikih s KOPB pozorni na morebiten pojav pljučnice, kajti klinične značilnosti takšne okužbe se prekrivajo s simptomi poslabšanj KOPB. Med dejavniki tveganja za pljučnico pri bolnikih s KOPB so trenutno kajenje, višja starost, nizki indeksi telesne mase (IM) in huda KOPB. V vsaj odmerkih je bila incidenca pljučnice pri bolnikih z astmo pogostejša. Incidencja pljučnice je bila število večja pri bolnikih z astmo, ki so jemali flutikazonfuroat/vilanterol 184/22 µg, kot pri tisti, ki so jemali flutikazonfuroat/vilanterol 92/22 µg ali placebo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, lapsonico obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. **Medeobno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Klinično pomembna medsebojna delovanja z drugimi zdravili flutikazonfuroat/vilanterola v kliničnih odmerkih niso verjetna, ker je koncentracija v plazmi po inhaliranju nizka. Antagonisti adrenergičnih receptorjev beta2, lahko oslabijo ali antagonizirajo učinek agonistov adrenergičnih receptorjev beta2. Sočasni uporabi z antagonisti adrenergičnih receptorjev beta2 (takšno neskladje kot so nadležni) se je treba izogibati, razen če obstajajo nujni razlogi za njihovo uporabo. Flutikazonfuroat/vilanterol se oba hitro očistita z obsežno presavno prevaro prehoda z jetnim encimom CYP3A4. Previdnost je potrebna med sočasno uporabo z močnimi zaviralci CYP3A4 (npr. ketokonazol, ritonavir, azitromicin, prevostin, kolestilan), ker obstaja možnost večje sistemske izpostavitvenosti flutikazonfuroatu in vilanterolu. Sočasni uporabi se je treba izogibati, razen če koristi odložitja povečano tveganje za negativne sistemske neželene učinke kortikosteroidov; v tem primeru je treba bolnike nadzorovati glede sistemskih neželenih učinkov kortikosteroidov. Flutikazonfuroat/vilanterol štira oba substrata P-gp. Sočasna uporaba drugih simpatikomimetičnih zdravil (samih ali kot sestavin kombiniranega zdravila) lahko spodbuja neželene učinke flutikazonfuroat/vilanterola. Zdravilo **Relvar Ellipta** se ne sme uporabljati skupaj z drugimi dolgodelujočimi agonisti adrenergičnih receptorjev beta2 ali z zdravili, ki vsebujejo dolgodelujoče agoniste adrenergičnih receptorjev beta2. **Neskladnost:** Uporaba flutikazonfuroat/vilanterola pri nosečnicah prija v prejšnjem letu. Če je pričakovana korist za matič večja od možnega tveganja za plod. **Dojenje:** Odlučiti se je treba bodisi za prenehanje dojenja bodisi za prenehanje zdravljenja s flutikazonfuroat/vilanterolom, upoštevaje koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za zensko. **Ploščnost:** Podatkov o ploščnosti pri otrocih ni. Študije ne kažejo niso pokazale, da bi flutikazonfuroat/vilanterol vplival na ploščnost. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji:** Flutikazonfuroat/vilanterol nima negativni vpliv ali imata zmanjšanje vpliva na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. **Neželeni učinki:** Zelo pogosti: glavobol, rudozdravilni, pogost: pljučnica, okužba zgornjih dihal, bronhitis, gripa, kandidoza ust in zaveda, orofaringealne bolečine, sinusitis, vnetje trta, rinitis, kašelj, distonija, bolečina v trebuhu, artralgija, bolečina v hrbtu, zlom, mišični krči, prekišnja, občasni: hiperpigmentacija, zamoren vid, ekstrasistole. Ostali neželeni učinki so navedeni v Povelju glavnih značilnosti zdravila. **Vrsta in vsebina ovojnine:** Skialta, ki vsebuje 1 inhalator s 30 odmerki. Uporabe je 6 tednih od odprtja vrečke. **Ima tudi dovoljenje za promet:** GlaxoSmithKline (Ireland) Limited, Irska. **Narobe in režim izdaje:** Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept. **Datum zadnje revizije:** 12/2018

Dodatne informacije so na voljo pri:

BERLIN-CHEMIE / A. Menarini Distribution Ljubljana d.o.o., Dolenska cesta 242c, 1000 Ljubljana, telefon 01 300 2160, faks 01 300 2169; e-mail: slovenia@berlinchemie.com

gsk GSK zaščitene blazne so last av licenca skupine družb GSK.
© 2018 skovane, vseh pravic pridržanih.
Zdravilo **Relvar** je bilo razvito v sodelovanju z INNOVUM WIVIA.

Dosimo, prebranje celotnega povzetka glavnih značilnosti zdravila za promet z zdravili. Berlin-Chemie/A. Menarini Distribution Ljubljana d.o.o. ne priporoča uporabe tega zdravila drugače kot je navedeno v povelju glavnih značilnosti zdravila.

Respimat® - vdihovalnik, zasnovan z mislijo na bolnika in okolje



50% plastike, ki jo ustvarimo vsako leto, je namenjeno le enkratni uporabi.¹

RAZMIŠLJAJMO ZELENO!

Vdihovalnik Respimat je namenjen večkratni uporabi. Priporočamo uporabo s 6 vložki za ponovno polnjenje.^{2,3}

Novi pakiranj posameznega vložka (www.cbz.si):

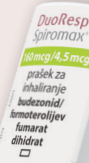
NŠZ	Naziv zdravila
149912	Spiriva Respimat 2,5mcg razt. za inhal. 60 vpihov (30 odm.)
149913	Spiolto Respimat 2,5mcg/2,5mcg razt. za inhal. vložek 60 vpihov (30 odm.)





Intuitivno oblikovan za nedvoumno uporabo.

- Nagrajeno oblikovanje¹
- Nared za uporabo zgolj z dvigom pokrovc²
- Za uporabo pri astmi in KOPB^{2*}



1. MDEA 2015. Dodatne informacije o nagradi za odličnost pri oblikovanju v medicini so na voljo na: <http://www.canonratetadeshows.com/expo/awards/awards>, Dostopano: september 2017.

2. SmPC DuoResp Spiromax 160 mcg/4,5 mcg, 120 odmerkov & DuoResp Spiromax 320 mcg/9 mcg, 60 odmerkov

* Uporaba zdravila DuoResp Spiromax[®] je dovoljena zgolj pri bolnikih, starih 18 let ali več.



DuoResp[®] Spiromax[®]

budezonid/formoterol

Po navdihu intuitivne zasnovе.

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA DUORESP[®] SPIROMAX[®]

Izde zdravila in farmacevtska oblika DuoResp Spiromax 160 mikrogramov/4,5 mikrogramov prašek za inhaliranje in DuoResp Spiromax 320 mikrogramov/9 mikrogramov prašek za inhaliranje. **Kakovostna in količinska sestava** DuoResp Spiromax 160 mcg/4,5 mcg: En dovedeni odmerek vsebuje 160 mikrogramov budezonida in 4,5 mikrogramov formoterolnega fumarata dihidrata. To je enakovredno odmerjenu odmerku 200 mikrogramov budezonida in 6 mikrogramov formoterolnega fumarata dihidrata. DuoResp Spiromax 320 mcg/9 mcg: En dovedeni odmerek vsebuje 320 mikrogramov budezonida in 9 mikrogramov formoterolnega fumarata dihidrata. To je enakovredno odmerjenu odmerku 400 mikrogramov budezonida in 12 mikrogramov formoterolnega fumarata dihidrata. **Terapevtske indikacije** Astma: Zdravilo je indicirano za redno zdravljenje astme v primerih, ko je primerne kombinacije zdravil: KOPB: Simptomatsko zdravljenje bolnikov s blago obliko KOPB (FEV₁ > 50 % predvidene normalne FEV₁) in s ponavljajočimi se poslabšanji v anamnezi, pri katerih se kljub zdravljenju z dolgodelujočimi bronhodilatatorji pojavljajo zanižani simptomi. **Povzete odmerjanje in načina uporabe** Zdravilo DuoResp Spiromax ni indicirano za uporabo pri otrocih, starih 12 let ali manj, ali mladostnikih, starih od 13 do 17 let. Astma: Zdravilo DuoResp Spiromax ni primerno za začetno zdravljenje astme. Zdravljenje z zdravilom ni ustrezno pri odraslih bolnikih z blago obliko astme, ki ni ustrezno nadzorovano z inhalacijskim kortikosteroidi in inhalacijskimi kratkodelujočimi agonisti adrenergoceptorjev β_2 , ki se uporabljajo po potrebi. Odmerki je treba titrirati do najmanjšega odmerka, pri katerem je še ohranjen učinkovit nadzor nad simptomi. Ko v običajni praksi dosežemo ustrezen nadzor simptomov z odmerjanjem nižje jakosti zdravil dvakrat na dan, lahko titracijo do manjšega še učinkovitega odmerka opravimo tudi z zmanjšanjem pogostosti odmerjanja na enkrat na dan. DuoResp Spiromax 160 mcg/4,5 mcg: Zdravilo DuoResp Spiromax za vzdrževalno zdravljenje bolnikov je treba svetovati, da naj imajo svoj ločeni inhalator s hitrodelujočimi bronhodilatatorji kot olajševalcem vedno na razpolago za hitro obvladanje simptomov. Odrasli (18 let in več): 1-2 vdihava dvakrat na dan. Pri nekaterih bolnikih boda morda potrebni največ 4 vdihava dvakrat na dan. Zdravilo DuoResp Spiromax za vzdrževalno in olajševalno zdravljenje bolniki redno jemljijo dnevni vzdrževalni odmerki DuoResp Spiromax, ob pojavu simptomov pa po potrebi dodatne odmerke zdravila DuoResp Spiromax. Vzdrževalno in olajševalno zdravljenje z zdravilom DuoResp Spiromax je primerno predvsem za bolnike z neustrežno nadzorovano astmo, ki pogosto potrebujejo inhalator z olajševalcem; s poslabšanjem astme v preteklosti, pri katerem je bila potrebna medicinska intervencija. Priporočeni odmerki: Odrasli (18 let in več): priporočen vzdrževalni odmerki je 2 vdihava na dan, bodisi 1 vdih zjutraj in 1 vdih zvečer ali pa 2 vdihava zjutraj oziroma 2 vdihava zvečer. Za nekatere bolnike je primeren vzdrževalni odmerki 2 vdihava dvakrat dnevno. Ob pojavu simptomov naj bolniki po potrebi naredijo še 1 dodaten vdih. Če so simptomi po nekaj minutah še vedno prisotni, naj naredijo še 1 vdih. Naenkrat ne smejo narediti več kot 6 vdihov. Celotni dnevni odmerki, večji od 8 vdihov, so nevarni za preveliko odmerjanje in potrebujejo nadzor. Kljub temu je lahko v določenih omejenih časovnih obdobjih celotni dnevni odmerki 12 vdihov. Bolniki, ki uporabljajo več kot 8 vdihov dnevno, morajo obiskati zdravnika. Zdravnik jih bo ponovno pregledal in ocenil njihovo vzdrževalno zdravljenje. KOPB: Odrasli (18 let in več): 2 vdihava dvakrat na dan. DuoResp Spiromax 320 mcg/9mcg: Astma: Treba uporabljati le kot vzdrževalno zdravljenje. Odrasli (18 let in več): 1 vdih dvakrat na dan. KOPB: Odrasli (18 let in več): 1 vdih dvakrat na dan. Starejši bolniki (> 65 let): Ni posebnih zahtev za odmerjanje. Bolniki z okvaro ledvic ali jeter: Podatki ni na voljo. **Povzete kontraindikacije** Preobčutljivost na zdravilni učinkovini ali katero koli pomožno snov. **Povzete posebni opozori in previdnostni ukrepi** Če bolnik ugotovi, da je zdravljenje neučinkovito, ali če preste največji priporočeni odmerki zdravila DuoResp Spiromax, mora poskušati zdravniško pomoč. Nenadno in progresivno poslabšanje nadzora simptomov astme ali KOPB je lahko za bolnika življenjsko nevarno, zato je potreben nujen zdravniški pregled. Bolnikom svetujemo, naj imajo inhalator z olajševalcem vedno pri roki. Bolnike je treba opozoriti, naj uporabljajo vzdrževalni odmerki zdravila DuoResp Spiromax skladno z navodili zdravnika, tudi če nimajo simptomov. Profilaktična zdravila DuoResp Spiromax, na primer pred telesnim naporom, ni bila preučena. Zdravilo DuoResp Spiromax kot olajševalec se uporablja v primerih, ko se pojavijo simptomi, ne pa redno in profilaktične namene, na primer pred telesnim naporom. V takih primerih je treba razmisлити o uporabi hitrodelujočega bronhodilatatorja. Simptomi astme bolnikom se ne sme vnesti zdravila med poslabšanjem astme ali v obdobju pomembnega oziroma akutnega poslabšanja simptomov astme. Med zdravljenjem z zdravilom se lahko pojavijo resni neželjeni učinki, povezani z astmo, in poslabšanje bolezni. Če se po uvedbi zdravila simptomi astme niso nadzorovali ali se poslabšajo, naj bolniki nadaljujejo z zdravljenjem in poiščejo zdravniško pomoč. Med zdravljenjem se lahko pojavijo paradoksin bronhospazem, ki ga prepoznamo po okrepitvi piskanja v pljučih in težkega dihanja, takoj po vdihu zdravila. V tem primeru je treba zdravljenje z zdravilom takoj prekiniti. Paradoksin bronhospazem se odziva na hitrodolujoči inhalacijski bronhodilatator in ga moramo zdraviti takoj. Sistemski učinki Pri uporabi vseh inhalacijskih kortikosteroidov se lahko pojavijo sistemski učinki. Če posebno, če so bili predpisani veliki odmerki za dlje časa. Med možnimi sistemskimi učinki so Cushingov sindrom, Cushingoidne značilnosti, supresija nadledvične žleze, zmanjšanje kostne mineralne gostote, katarakta in glavkom ter redke vse vrste psiholoških in vedenjskih učinkov, vključno s psihomotorno hiperaktivnostjo, motnjami spanja, anksioznostjo, depresijo ali agresijo. Učinki na kostno gostoto treba v razmisлити o možnih učinkih na kostno gostoto, še posebej pri bolnikih, ki prejemajo večje odmerke za daljša obdobja in imajo sočasne dejavnike tveganja za osteoporozo. Delovanje nadledvične žleze Če obstaja kakšen koli razlog za sum na motno delovanje nadledvične žleze zaradi prejšnje systemskega zdravljenja s steroidi, je pri prehodu na zdravljenje s fiksno kombinacijo budezonida/formoterolnega fumarata potrebna previdnost. Kortikosteroidi v visokih odmerkih Klinično pomembna adrenalna supresija se lahko pojavi tudi pri bolnikih, ki so imeli podaljšano zdravljenje z visokimi odmerki inhalacijskih kortikosteroidov. Se posebej v odmerkih, višjih od priporočenih. Zato je treba razmisлити o dodatni uporabi sistemskih kortikosteroidov v obdobjih stresa, kot so npr. hude okužbe ali pred neurgentnimi kirurškimi posegi. Hitro zmanjšanje odmerka steroidov lahko povzroči akutno adrenalno krizo. Simptomi in znaki, ki se lahko pojavijo pri akutni adrenalni krizi, so včasih nejasni, lahko pa vključujejo anoreksijo, bolečine v trebuhu, izgubo telesne teže, utrujenost, glavobol, navzeo, bruhanje, motnje zavesti, konvulzije, hipotenzijo in hipoglikemijo. Zdravljenje z dopolnilnimi sistemskimi steroidi ali inhalacijskim budezonidom ne smejo nadomestiti. Prehodi s peroralnega zdravljenja Med pretikom s peroralnega zdravljenja z fiksno kombinacijo budezonida/formoterolnega fumarata se običajno pojavi splošno manjše delovanje sistemskih steroidov, kar lahko povzroči pojav alergijskih ali aritričnih simptomov, kot so npr. rinitis, ekcem in bolečine v mišicah in sklepih. Za te težave je treba vnesti posebno zdravljenje. Peroralne okužbe Da bi lahko na najmanjšo možno mero zmanjšali tveganje za orofaringealno okužbo s kandido, bolniku naročimo, naj si po vsakem vzdrževalnem odmerku speru usta z vodo. Ob pojavu orofaringealne kandidoze si morajo bolniki sprati usta tudi po vsaki inhalaciji po potrebi. Pljučnica pri bolnikih z KOPB Pri bolnikih s KOPB, ki so prejeli inhalacijske kortikosteroidne, so opazili večjo pojavnost pljučnice tudi pljučnice, ki je zahtevala zdravljenje v bolnišnici. Obstajajo določeni dokazi, da se tveganje za pljučnico povečuje s povečevanjem odmerka steroidov, vendar to ni bilo dokončno dokazano v vseh študijah. Ni dokončnih kliničnih dokazov, da se stopnja tveganja za pljučnico znotraj skupine inhalacijskih kortikosteroidnih zdravil razlikuje. Zdravniki morajo biti pri bolnikih s KOPB pozorni na morebiten pojav pljučnice, kajti klinične značilnosti lažne okužbe se prekrivajo s simptomi poslabšani KOPB. Med dejavniki tveganja za pljučnico pri bolnikih s KOPB so trenutno kajenje, višja starost, nizek indeks telesne mase (TİM) in huda KOPB. Medsebojno delovanje z drugimi zdravili Sočasno zdravljenje z litrakoazolom in ritonavirjem ali drugim močnim zaviralcem CYP3A4 se je treba, če to ni mogoče, pazite, da bo vsaj en razmik med njuno uporabo kolikor je mogoče dolg. Pri bolnikih, ki jemljejo močne zaviralce CYP3A4, zdravljenje s fiksno kombinacijo budezonida/formoterolnega fumarata ni priporočeno. Previdnost pri posebnih boleznih Kombinacija budezonida in formoterola deluje na z drugimi zdravili in drugih oblik interakcij Močni zaviralci CYP3A4 (npr. ketokonazol, itrakonazol, vorikonazol, posakonazol, klaritromicin, telitromicin, nefazodon z zaviralci proteaze HIV) bodo zelo verjetno povečali plazemsko koncentracijo budezonida, zato se je treba izogibati sočasni uporabi. Če to ni mogoče, pazite, da bo časovni razmik med uporabo zaviralca in budezonida kolikor je mogoče dolg. Pri bolnikih, ki jemljejo močne zaviralce CYP3A4, kombinacija budezonida in formoterolnega fumarata dihidrata v fiksni odmerki kot vzdrževalno in olajševalno zdravljenje ni priporočena. **Povzete neželene učinke** Neželene učinke so lahko oslabijo ali zavirajo delovanje formoterola. **Povzete neželene učinke** Neželene učinke so farmakološki učinkovini pripravka nastanejo zaradi agonisti adrenergočnih receptorjev β_2 , kot so tremor in palpitacije. **Povzete neželene učinke** Okužbe s kandido so ušesni in nosni, pljučnica (pri bolnikih s KOPB), glavobol, tremor, palpitacije, blago draženje grla, kašljanje in hripavost. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom** Teva Pharma B.V., Swensweg 5, 2031 GA Haarlem, Nizozemska **Način in režim izdaje zdravila Rp** - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept **Datum zadnje revizije besedila** 7. julij 2016

Samo za strokovno javnost. Datum priprave informacije: junij 2020

Za podrobneje informacije o zdravilu, prosimo, preberite celoten Povzete glavnih značilnosti zdravila, ki je objavljen na spletni strani Evropske agencije za zdravila (www.ema.europa.eu) ali se obrnite na zastopnika imetnika dovoljenja za promet z zdravilom v Sloveniji, Pliva Ljubljana d.o.o., Pot k sejemski 35, 1231 Ljubljana-Crnuče, tel: 01 58 90 390, e-mail: info@tevasi.si.

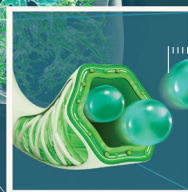
SN/DUOSP/20/0005

Zdravilo Alvesco zdravi astmo tako v velikih kot v malih dihalnih poteh¹⁻³



ALVESCO. DIHAJTE GLOBOKO.

Seznam referenc: 1. Ustrnani, O. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2014 Septembar;6(5):376-388. 2. Postma, D. et al. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2017 March;9(2):116-125. 3. Vogelmeier, C. et al. *Respiratory Medicine* (2011) 105, 186-194.



Velikost delcev zdravila
Alvesco 1,1 – 1,2 µm

MEDIS

COVISA PHARMA

Alvesco®
(ciklezonid)

inhalacijska raztopina pod tlakom 80 µg, 160 µg

Datum priprave informacije: Junij 2020 | SI-ALV-0620-009 Samo za strokovno javnost

Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila Alvesco / ciklezonid

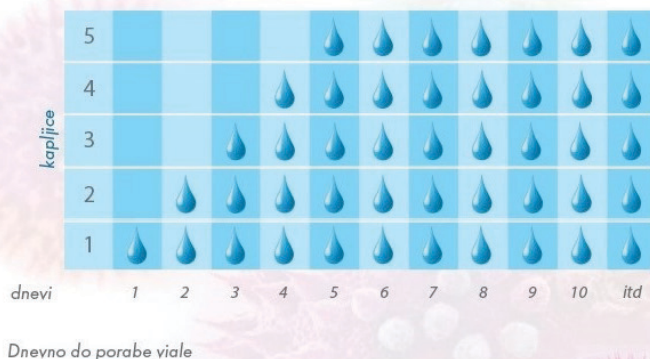
Ime zdravila in sestava: Alvesco 80 mikrogramov/ciklezonid, Alvesco 160 mikrogramov/ciklezonid, Alvesco 160 mikrogramov/ciklezonid. En vpih (odmerek iz ustnika) vsebuje 160 mikrogramov ciklezonida. **Terapevtske indikacije:** Zdravljenje za nadzor kronične astme pri odraslih in mladostnikih (starejših od 12 let). **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravilo se uporablja samo za inhaliranje. **Odmerjanje:** Priporočeni odmerki za odrasle in mladostnike: 160 mikrogramov enkrat na dan. Kaj pri večini bolnikov vodi do obvladovanja astme. Pri nekaterih bolnikih s hudo obliko astme se lahko ob jemanju manjšega odmerka ali prenehanju peroralnega jemanja kortikosteroidov uporabi večji odmerki do 640 mikrogramov na dan (odmerjen dvakrat na dan po 320 mikrogramov). Bolnikom je treba dati inhalacijski odmerek ciklezonida glede na resnost njihove bolezni. Simptomi se začnejo izboljševati v roku 24 ur po zdravljenju z zdravilom Alvesco. Ko je nadzor astme dosežen, je treba odmerek zdravila Alvesco individualno prilagoditi in titrirati do najmanjšega odmerka, potrebnega za vzdrževanje ustreznega nadzora astme. Zmanjšanje odmerka na 80 mikrogramov enkrat na dan je za nekatere bolnike lahko učinkovit vzdrževalni odmerek. Alvesco inhalacijska raztopina pod tlakom naj bi se uporabljala zvečer, čeprav je dokazano, da je tudi jutranje odmerjanje Alvesco inhalacijske raztopine pod tlakom učinkovito. Končna odločitev o jutranjem ali večernem odmerjanju je prepuščena zdravniku. Bolniki s hudo astmo so izpostavljeni tveganju akutnih napadov, zato je potrebno redno ocenjevati nadzor astme, vključno s preiskavami pljučne funkcije. Pogostejša uporaba bronhodilatatorjev s kratkotrajnim delovanjem za lajšanje simptomov astme kaže na poslabšanje nadzora astme. Če bolnik ugotovi, da se je učinkovitost lajšanja simptomov z bronhodilatatorjem s kratkotrajnim delovanjem zmanjšala, ali da potrebuje več inhalacij kot običajno, mora poskusiti zdravniško pomoč. V takem primeru je potrebno znova oceniti stanje bolnika in presoditi o potrebi po intenzivnejšem protivnetnem zdravljenju (npr. višji odmerki Alvesco inhalacijske raztopine pod tlakom za kratko obdobje ali zdravljenje s peroralnimi kortikosteroidi). Huda poslabšanja astme je treba zdraviti na običajen način. Da bi se zadovoljile posebne potrebe bolnika, kot so težave pri sprožitvi inhalatorja in hkratnem vdihu, se Alvesco inhalacijska raztopina pod tlakom lahko uporablja z nastankom AeroChamber Plus. **Starejši bolniki in bolniki z okvaro ledvic ali jeter:** Pri starejših bolnikih in bolnikih z okvaro jeter ali ledvic odmerka ni treba prilagajati. **Predilčna populacija:** Zaenkrat ni na voljo dovolj podatkov o zdravljenju s ciklezonidom pri otrocih do 12 let starosti. **Način uporabe:** Bolnika je treba poučiti o pravilni uporabi inhalatorja. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na ciklezonid ali katerokoli pomožno snov. **Posobna opozorila in previdnostni ukrepi:** Kot velja za vse inhalacijske kortikosteroide,

je potrebno uporabljati Alvesco inhalacijsko raztopino pod tlakom previdno pri bolnikih z aktivno ali mirujočo pljučno tuberkulozo, glivičnimi, virusnimi ali bakterijskimi okužbami in to le, če so ti bolniki ustrezno zdravljeni. Kot velja za vse inhalacijske kortikosteroide, Alvesco inhalacijska raztopina pod tlakom ni indicirana za zdravljenje astmatičnega statusa ali drugih akutnih epizod astme, ki zahtevajo intenzivne ukrepe. Alvesco inhalacijska raztopina pod tlakom ni namenjena lažšanju akutnih simptomov astme, pri katerih je potrebna uporaba inhalacijskega bronhodilatatorja s kratkotrajnim delovanjem. Bolnikom je treba svetovati, naj imajo tak olajševalec na razpolago. Pojavijo se lahko sistemski učinki inhalacijskih kortikosteroidov, še posebno pri velikih odmerkih, predpisanih za daljše obdobje. Ti učinki so manj verjetni kot pri uporabi peroralnih kortikosteroidov. Možni sistemski učinki so supresija delovanja nadledvične žleze, upočasnjena rast pri otrocih in mladostnikih, zmanjšanje mineralne gostote kosti, siva mrena in glavkom, redkeje pa spekter psiholoških ali vedenjskih učinkov, vključno s psihomotorično hiperaktivnostjo, motnjami spanja, tesnobo, depresijo ali agresijo (lasti pri otrocih). Pri otrocih in mladostnikih, ki se dolgotrajno zdravijo z inhalacijskimi kortikosteroidi, je priporočljivo redno nadziranje telesne višine. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter se pričakuje večja izpostavljenost, zato je takšne bolnike treba nadzirati glede možnega pojava sistemskih učinkov. Zaradi ugodnega učinka inhalacijskega ciklezonida bi se morala potreba po peroralnih steroidih zmanjšati. Bolniki, ki preidejo z peroralnih steroidov na inhalacijski ciklezonid, so še dolgo časa po prehodu izpostavljeni tveganju okvare nadledvične žleze. Možnost pojava posameznih simptomov lahko traja še nekaj časa. Za podrobne informacije glejte celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Interakcije:** Sočasnemu dajanju močnih zaviralcev CYP3A4 (npr. ketokonazol, itrakonazol in ritonavir ali neflavinil) se je torej treba izogibati, razen če pričakovana korist odtehta povečano tveganje za sistemske neželene učinke kortikosteroidov. **Nosečnost in dojenje:** Kot druge glukokortikoide se tudi ciklezonid med nosečnostjo lahko uporablja le, če je morebitna korist za mater večja od morebitnega tveganja za plod. Uporabiti je treba najnižji učinkoviti odmerek ciklezonida, potreben za vzdrževanje ustreznega nadzora astme. **Neželeni učinki:** Občasn: navzea, bruhanje, neprijeten okus v ustih, reakcije na mestu uporabe, suha sluznica na mestu uporabe, glivične infekcije v ustih, glavobol, hripavost, kašelj po inhaliranju, paradoksn bronhospazem, ekcem in izpuščaji. **Redki:** palpitanje, bolečine v trebuhu, dispepsija, angioedem, preobčutljivost, hipertenzija. **Neznana:** pogostost: psihomotorična hiperaktivnost, motnje spanja, tesnoba, depresija, agresija, vedenjske spremembe (pretežno pri otrocih). **Način in režim predpisovanja in izdaje zdravila:** Predpisovanje in izdaja zdravila je na recept. **Imetnik dovoljenja za promet:** AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Švedska. **Pred predpisovanjem, prosimo, preberite povzetek glavnih značilnosti zdravila. Datum revizije besedila:** 09/2017.

SUBLIVAC® 1 viala – 1 koncentracija

Podjezična Imunoterapija

Začetno zdravljenje



Dnevno do porabe viala

Terapijo je potrebno izvajati 3 do 5 let

Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila SUBLIVAC® in SUBLIVAC® FIX

Sestava: podjezične kapljice vsebujejo na ml 10.000 au, AUN ali PUN alergenskega ekstrakta, pripravljeneja v skladu z zdravnikovim navodilom. Pomozne snovi: glicerol, aminokaproijska kislina, dinatrijev fosfat hidrat, natrijev dihidrogen, fosfat dihidrat, olje iz poprove mete, prečiščena voda. **Terapevtske indikacije:** zdravljenje alergijskih reakcij takojšnje preobčutljivosti (IGE posredovanih), kot so alergijski rinitis, alergijski konjunktivitis in alergijska bronhialna astma, induciranih z alergeni. **Odmerjanje in uporaba:** prvi dan začetnega zdravljenja se začne z eno kapljico. Ta odmerek se povečuje vsak dan za eno kapljico, dokler se ne doseže najvišjega dnevnega odmerka petih kapljic. Zdravljenje se nadaljuje s petimi kapljicami. Kapljice se aplicirajo pod jezik vsaj 1 minuto (optimalno 2-3 minute) pred požiranjem. Za odmerjanje in aplikacijo kapljic se lahko uporablja žlica. Priporočamo, da se po uporabi kapalka očisti, na primer z mokro krpo. Zdravljenje je potrebno nadaljevati od 3 do 5 let. **Kontraindikacije:** nekontrolirana bronhialna astma s FEV₁ pod 70%, hude avtoimunske bolezni, imunska pomanjkljivost in imunosupresija, neoplastične bolezni s prisotnimi simptomi, uvedba zdravljenja med nosečnostjo, hudo vnetje ustne sluznice, preobčutljivost na katerokoli pomožno snov. **Neželeni učinki:** lokalne reakcije v ustih in žrelu, otekanje ustnic ali jezika. Pojav specifičnih alergijskih simptomov kot so blage sistemske reakcije (srbenje oči, kihanje, kašljanje, atopični ekcem). V redkih primerih se lahko pojavijo intenzivne sistemske reakcije npr. kratka sapa, generalizirana urtikarija ali Quinckejev edem. Po zaužitju se lahko pojavi driska in bolečine v trebuhu. Ti simptomi se običajno pojavijo v 30 minutah po zaužitju zdravila, lahko se pojavijo tudi po nekaj urah. V posameznih primerih so poročali o anafilaktičnem šoku. **Način in režim izdajanja:** SUBLIVAC® in SUBLIVAC® FIX sta na voljo na recept, neposredno predpisan pacientu. **Za vse dodatne informacije se lahko obrnete na zastopnika z dravila:** Iris, Mednarodna trgovina d.o.o., Cesta v Gorice 8, 1000 Ljubljana. **Imetnik dovoljenja za promet:** HAL Allergy BV, P.O. Box 1204, 2302 BE Leiden, The Netherlands. **Datum zadnje revizije besedila:** 02/2020.

Zastopa in prodaja:
Iris, Mednarodna trgovina d.o.o.
Cesta v Gorice 8, 1000 Ljubljana
Tel: 01/200-66-46
narocilo@iris.si

 **IRIS**
www.iris.si

SI 03/20

HAL Allergy B.V. | J.H. Oortweg 15 - 17 | 2333 CH Leiden | The Netherlands
Tel.: +31 (0)88 1959 000 | Fax: +31 (0)88 1959 001 | info@hal-allergy.com | www.hal-allergy.com



gsk

“IMAM TEŽKO ASTMO IN ZIVLJENJE SE JE VRNILO”

Jenna, 26 let, zdravilo Nucala ima predpisano od junija 2016

MOČ
ZDAJ NA VOLJO
IZBIRE

Nucala:
edino zdravilo iz skupine anti-IL-5 z dokazanim učinkovitim in dolgotrajnim zmanjšanjem poslabšanj do 4,8 let¹

DOMA²V AMBULANTI²

Za vaše bolnike s težko eozinofilno astmo izberite zdravilo Nucala²

Zdravilo Nucala je indicirano kot dodatno zdravilo za težko trdovratno eozinofilno astmo pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih 6 let ali več.^{2*} Priporočeni odmerek zdravila Nucala za odrasle in mladostnike, stare 12 let ali več, je 100 mg s.c. enkrat na 4 tedne v napolnjenem injeksijskem peresniku, napolnjeni injeksijski bržgi ali liofilizirano praško. Odborni odmerek zdravila Nucala za otroke, stare od 6 do 11 let, je 40 mg s.c., ne glede na telesno maso in je na voljo kot liofiliziran prašek.² IL = interferon; s.c. = subkutano

Zdravilo Nucala bolniki na splošno dobro prenašajo. V kliničnih raziskavah je bila pojavnost neželenih učinkov z zdravilom Nucala podobna kot pri placebo; tvegano so bile reakcije na mestu injiciranja (8 % Nucala, 3 % placebo), ki so se pojavile predvsem po prvih 3 injicijah²

IZKORISTITE
POTENCIAL
ZDRAVILA
NUCALA

NUCALA
mepolizumab

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Nucala² 100 mg prašek za raztopino za injiciranje
Nucala² 100 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injeksijskem peresniku
Nucala² 100 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injeksijski bržgi

Ena viala vsebuje 100 mg mepolizumaba. Po rekonstituciji vsebuje 1 ml raztopine 100 mg mepolizumaba. Pomozne snovi: saharoza, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, polisorbitat 80. En 1 ml napolnjen injeksijski peresnik vsebuje 100 mg mepolizumaba. Ena 1 ml napolnjena injeksijska bržga vsebuje 100 mg mepolizumaba. Pomozne snovi: saharoza, natrijev hidrogenfosfat heptahidrat, citronska kislina, monohidrat, polisorbitat 80, dinatrijev edetat dihidrat, voda za injekcije. Mepolizumab je humanizirano monoklonsko protiteleso, pridobljeno s tehnologijo rekombinantne DNA v celicah jajčnika kitajskega koda. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo Nucala je indicirano kot dodatno zdravilo za težko trdovratno eozinofilno astmo pri odraslih, mladostnikih in otrocih, starih 6 let ali več. **Omerjanje in način uporabe:** Zdravilo Nucala mora predpisati zdravnik, ki ima izkušnje z diagnosticiranjem in zdravljenjem težko trdovratne eozinofilne astme. **Odrasli in mladostniki, stari 12 let ali več:** Priporočeni odmerek mepolizumaba je 100 mg subkutano enkrat na 4 tedne. **Otroci, stari od 6 do 11 let:** Priporočeni odmerek mepolizumaba je 40 mg subkutano enkrat na 4 tedne. **Zdravilo Nucala 100 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injeksijskem peresniku in zdravilo Nucala 100 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injeksijski bržgi nista indicirani za uporabo v tej populaciji. Za uporabo v tej populaciji je primerna oblika praška za raztopino za injiciranje. Zdravilo Nucala je namenjeno za dolgotrajno zdravljenje. Potrebo po nadaljevanju zdravljenja je potrebno pretehtati vsaj enkrat na leto glede na zdravnikovo oceno izrazitosti bolnikove bolezni in doseženega nadzora nad poslabšanji. Zdravilo Nucala se sme uporabljati le za subkutano injiciranje. Zdravilo Nucala 100 mg prašek za raztopino za injiciranje mora dati zdravstveni delavec in se lahko injicira v nadlaktico, meglino ali trebuh. Prašek je treba pred dajanjem rekonstituirati, rekonstituirano raztopino pa je treba uporabiti takoj (glede rekonstitucije zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6 v celotnem povzetku glavnih značilnosti zdravila). Zdravilo Nucala 100 mg raztopina za injiciranje v napolnjenem injeksijskem peresniku in zdravilo Nucala 100 mg raztopina za injiciranje v napolnjeni injeksijski bržgi si lahko injicira bolnik sam, ali mu ga injicira negovalec, če zdravnik presodi, da je to primerno, ter če bolnik oziroma negovalec opravlja usposabljanje o tehniki**

injiciranja. Priporočeni mesti za samo injiciranje sta trebuh ali stegno. Negovalec lahko zdravilo Nucala injicira tudi v nadlaktico. Starostnim bolnikom, bolnikom z okvaro ledvic ali jeter odmerka ni treba prilagoditi. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na zdravilo učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Za izboljšanje sledljivosti bioloških zdravil je treba ime in številko serije uporabljenega zdravila jasno zabeležiti v bolnikovi dokumentaciji. Zdravila Nucala se ne sme uporabljati za zdravljenje akutnih poslabšanj astme. Če je treba po uvedbi zdravila Nucala odmerke kortikosteroidov zmanjšati, mora biti zmanjšanje postopno in mora potekati pod nadzorom zdravnika. Po dajanju zdravila Nucala so se pojavile akutne in pozne sistemske reakcije, med njimi tudi preobčutljivostne reakcije. Bolnike, ki že imajo okužbo s helminti, je treba zdraviti pred uvedbo zdravila Nucala. Če se bolnik okuži med zdravljenjem z zdravilom Nucala in se ne odzove na zdravljenje z antihelmintiki, pride v poštev začasno prenehanje zdravljenja. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Možnost za medsebojno delovanje zdravil z mepolizumabom je majhna. **Plojnost, nosečnost in dojenje:** Uporaba zdravila Nucala pri nosečnicah pride v poštev le, če je pričakovana korist za mater večja od možnega tveganja za plod. Podatkov o izločanju mepolizumaba v materino mleko pri človeku ni. **Odkladi se je treba bodisi za prenehanje dojenja bodisi za prenehanje zdravljenja z zdravilom Nucala, upoštevaje koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za žensko. Podatkov o plodnosti pri človeku ni. **Neželeni učinki:** **Zelo pogosti (≥ 1/10):** glavobol. **Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10):** okužba spodnjih dihal, okužba sečil, faringitis, preobčutljivostne reakcije (sistemske alergijske), zamašenost nosu, bolečine v zgornjem delu trebuha, ekcem, bolečine v hrbtu, z dajanjem zdravila povezane reakcije (sistemske nealergijske), lokalne reakcije na mestu injiciranja, zvišana telesna temperatura. **Redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000):** anafilaksija. **Imetnik dovoljenja za promet:** GlaxoSmithKline Trading Services Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irska. **Datum zadnje revizije besedila:** 11/2019. Koda: PL-4787**

1. Khurana S et al. Long-term safety and clinical benefit of mepolizumab in patients with the most severe eosinophilic asthma: the COSMEX study. *Clin Ther* 2019; 41:2041–2056. 2. Nucala SmPC, 2019.

PM-SI-MPL-ADVT-200001, maj 2020

Samo za strokovno javnost. Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila. Nucala² je zaščiten blagovna znamka skupine družbe GlaxoSmithKline.

Za vse nadaljnje informacije o zdravilu se lahko obrnete na: GSK d.o.o., Ljubljana, Ameriška ulica 8, 1000 Ljubljana, Tel: +386(0)1 280 20 50, medical.xl.si@gsk.com* Vse pravice pridržane. GSK d.o.o., Ljubljana.

Režim predpisovanja/zdaje zdravila Nucala: za raztopino za injiciranje v napolnjenem injeksijskem peresniku in raztopino za injiciranje v napolnjeni injeksijski bržgi: je Rp/Spc - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od nega pooblaščenega zdravnika; za prašek za raztopino za injiciranje: je ZZ - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v javnih zdravstvenih zavodih ter pri pravnih in fizičnih osebah, ki opravljajo zdravstveno dejavnost.

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti, kar označuje navzdol obrnjen črn trikotnik. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Sami lahko k temu prispevate s poročanjem o katerikoli domnevnem neželenem učinku zdravila. Prosim, da o domnevnih neželenih učinkih, ki jih opazite pri zdravljenju z zdravilom Nucala poročate na način kot je objavljeno na spletni strani www.jazmp.si. Izpolnjen obrazec o domnevnem neželenem učinku zdravila pošljite na: JAZMP, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, faks: +386 (0)8 2000 510 ali na e-naslov: h-farmakovigilanca@jazmp.si